

Aus der I. Medizinischen Universitätsklinik zu
Frankfurt am Main
Direktor: Prof. Dr. med. F. Hoff

Die Bestimmung des Uropepsinogens mit der "Milch-
methode" und die Bedeutung des Harnfermentes für
die Klinik

Inaugural-Dissertation
zur
Erlangung der Doktorwürde
in der gesamten Medizin der
Hohen medizinischen Fakultät
der
Universität zu Frankfurt a.M.

vorgelegt
von
H a n s D i t s c h u n e i t
aus
Frankfurt a. M.

1963



Digitized by the Internet Archive
in 2026

Aus der I. Medizinischen Universitätsklinik zu
Frankfurt am Main
Direktor: Prof. Dr. med. F. Hoff

Die Bestimmung des Uropepsinogens mit der "Milch-
methode" und die Bedeutung des Harnfermentes für
die Klinik

Inaugural-Dissertation
zur
Erlangung der Doktorwürde
in der gesamten Medizin der
Hohen medizinischen Fakultät
der
Universität zu Frankfurt a.M.

vorgelegt
von
H a n s D i t s c h u n e i t
aus
Frankfurt a. M.

Herrn Professor Dr. W. Schrade, Oberarzt der
I. Medizinischen Universitätsklinik Frankfurt
am Main, möchte ich an dieser Stelle für die
Überlassung des Themas und die mir bei der
Arbeit freundlicherweise gewährte großzügige
Unterstützung meinen aufrichtigen Dank sagen.



G l i e d e r u n g

A. Einleitung

B. Die peptischen Enzyme des Harns und ihre Beziehungen zu den Fermenten des Magensaftes

1. Pepsin und Pepsinogen, Vorkommen und physiologisch-chemische Eigenschaften
2. Die Zusammenhänge zwischen Pepsinogen und seinem Ausscheidungsprodukt im Harn (Uropepsinogen)
3. Der Übertritt des Pepsinogens ins Blut und sein Transport im Kreislauf

C. Die Ausscheidung von Uropepsinogen unter physiologischen und pathologischen Bedingungen

1. Die Ausscheidung des Uropepsinogens beim gesunden Menschen
2. Die hormonale und neurale Stimulierung der Uropepsinogen-Ausscheidung
3. Die Ausscheidung des Uropepsinogens bei Erkrankungen des Hypophysen-Nebennierenrinden-Systems
4. Die Ausscheidung des Uropepsinogens bei Magen-erkrankungen

D. Überblick über die Methoden zur quantitativen Bestimmung des Uropepsinogens

E. Eigene Untersuchungen

I. Methodik

1. Technik der "Milchmethode"
2. Mathematische Betrachtungen und experimentelle Sicherung der Berechnung der Uropepsinogen-Ausscheidung nach der "Milchmethode"
3. Abschätzung des methodischen Fehlers
4. Der Einfluß der Reaktionstemperatur auf die Berechnung der Uropepsinogen-Ausscheidung

II. Ergebnis der eigenen klinisch-experimentellen Untersuchungen

1. Die normale Uropepsinogen-Ausscheidung
2. Die Uropepsinogen-Ausscheidung bei perniziöser Anämie und bei der paroxysmalen nächtlichen Hämoglobinurie (Marchiafava-Micheli)
3. Die Uropepsinogen-Ausscheidung bei histaminrefraktärer Anacidität
4. Die Uropepsinogen-Ausscheidung bei Ulcus ventriculi, Ulcus duodeni und nach Magenresektion
5. Die Uropepsinogen-Ausscheidung bei Lebererkrankungen
6. Die Uropepsinogen-Ausscheidung bei endokrinen Erkrankungen
7. Verhalten der Uropepsinogen-Ausscheidung unter der Behandlung mit ACTH, Cortison, Hydrocortison und nach Hypophysenimplantation

F. Besprechung

G. Zusammenfassung

A. Einleitung

Seit fast 100 Jahren ist ein pepsinähnliches Enzym im Urin bekannt, das auf Vorschlag von Bendersky (1890) "Uropepsin" genannt wurde. Zahlreiche Untersuchungen wurden bereits in früheren Jahren zur Klärung des Entstehungsortes und der physiologischen und klinischen Bedeutung durchgeführt. Ein besonderes Interesse gewann das Harnenzym jedoch erst in den vergangenen 8 Jahren durch Ausarbeitung besserer Untersuchungsmethoden und die Entdeckung einer hormonalen Steuerung dieses Fermentes durch das Hypophysen-Nebennierenrinden-System.

In der vorliegenden Arbeit wurde der Uropepsin-Kreislauf und die Ausscheidung unter physiologischen und pathologischen Bedingungen bei Berücksichtigung der bisher vorliegenden Literatur dargestellt. Ferner wurde die Bestimmung des Uropepsins mit der "Milchmethode" diskutiert und experimentell geprüft, sowie die Ausscheidung des Enzyms bei Gesunden und Kranken untersucht. Schließlich wurde der Einfluß exogener Hormonzufuhr auf die Ausscheidungshöhe erfaßt.

B. Die peptischen Enzyme des Harns und ihre Beziehungen zu den Fermenten des Magensaftes.

1. Pepsin und Pepsinogen, Vorkommen und physiologisch-chemische Eigenschaften.

Die Verdauung des Nahrungsmittelleiweißes beginnt im Magen unter dem Einfluß proteolytischer Fermente. Zu den wichtigsten Proteasen des Magensaftes zählt das bereits 1836 von Schwan entdeckte Pepsin sowie das Kathepsin. Pepsin wird allein in der Magenschleimhaut von den Hauptzellen der Fundusdrüsen gebildet (Heidenhain; Linderström-Lang u. Holter (1934)) und in Form einer inaktiven Vorstufe als Pepsinogen oder Propepsin (Langley (1882)) in das Magenlumen sezerniert. Die Umwandlung der Vorstufe in das proteolytisch wirksame Pepsin erfolgt autokatalytisch im sauren Ionenmilieu des Magensaftes.

Die Aufklärung der chemischen Struktur von Pepsinogen und Pepsin ist bisher nicht gelungen. Die Reindarstellung und Kristallisierung beider Formen aus der Magenschleimhaut bzw. dem Magensaft bereitet jedoch keine Schwierigkeiten, auch konnten von Northrop (1930) die Molekulargewichte bestimmt werden (Pepsinogen 42 000, Pepsin 35 - 38 000). Im chemischen Aufbau unterscheidet sich Pepsinogen vom Pepsin durch einen höheren Aminostickstoffgehalt (Northrop, Kunitz u. Herriott (1948)). Nach den elektrophoretischen Untersuchungen von Agren u. Hammersten (1937) besteht das kristalline Enzym wahrscheinlich noch aus mehreren Einzelkomponenten von unterschiedlicher Aktivität.

Bei alkalischer Reaktion ist Pepsinogen lange Zeit haltbar (Ph 9) und geht bei Erhöhung der Wasserstoffionenkonzentration in die proteolytisch aktive Form über. Damit unterscheidet es sich grundsätzlich vom Pepsin, das bei Zusatz von Alkali sofort irreversibel geschädigt wird und bereits in schwach saurer Lösung die eiweißspaltende Fähigkeit weitgehend verliert. Die

optimalste Wirkung auf den Abbau genuiner Eiweiße zu niedermolekularen Spaltprodukten entfaltet Pepsin ungefähr bei einem Ph - Wert von 2. Sie ist in gewissen Grenzen substratabhängig und unterschiedlich bei verschiedenen Tierklassen.

Durch Erhitzen auf 70° C wird Pepsinogen und Pepsin vollkommen zerstört.

Die proteolytische Wirkung von schwach saurem Magensaft beruht zum überwiegenden Teil auf der Wirkung von Kathepsin. Auch dieses Ferment wird in der Magenmucosa gebildet und in den Magensaft abgegeben (Freudenberg u. Buchs (1940)). Darüberhinaus findet es sich im Gegensatz zu Pepsin noch in vielen anderen Organen (Leber, Milz, Niere) sowie in den Myelocyten und Lymphocyten. Auch im Plasma des Blutes konnte es von Ammon und Chytrek (1939) nachgewiesen werden. Die optimale Wirkung ist ebenfalls ph- und substratabhängig und liegt bei Verwendung von Casein als Substrat bei ph 4-5 (Freudenberg (1941)). Über den chemischen Aufbau dieses Enzyms ist bisher wenig bekannt.

2. Die Zusammenhänge zwischen Pepsinogen und seinem Ausscheidungsprodukt im Harn (Uropepsinogen).

Brücke (1861) wies zuerst auf die proteolytische Wirkung des Urins hin und nahm an, daß sie mit dem Magensaft unmittelbar zusammenhängt und auf Pepsin zurückzuführen sei. Den Beweis der pepsinähnlichen Wirkung des Harns auf den Abbau großmolekularer Eiweißkörper führten später andere Autoren (Leo (1885); Sahli (1885); Gehrig (1886); Hoffmann (1887); Stadelmann (1887)). Zur Unterscheidung gegenüber gastrischem Pepsin führte Bendersky (1890) für die Harnprotease die Bezeichnung U r o p e p s i n ein. An diesem Namen wird heute noch

allgemein festgehalten, obwohl erwiesen ist, daß mit dem Urin primär die inaktive Vorstufe des Pepsins, nämlich Pepsinogen oder Propepsin ausgeschieden wird und diese erst beim Nachweis, der seit der Entdeckung durch Brücke (1861) bis heute mit prinzipiell gleichartigen Methoden geführt wird, in Pepsin verwandelt wird (Glaessner (1902)).

Die Fähigkeit des Urins, Eiweiße abzubauen, konnte nicht nur beim Menschen nachgewiesen werden, sondern auch bei Kaninchen und Hunden (Gehrig (1886)), Katzen, Meerschweinchen, Ratten, Mäusen, Pferden und Igeln (Peczenik u. Kawahara (1926)). Zur Frage nach dem Ort der Entstehung der Harnprotease lieferte als erster Frouin (1904) wertvolle Untersuchungsergebnisse. Er beobachtete, daß die eiweißspaltenden Fermente im Urin bei Hunden nach totaler Gastrektomie nicht mehr nachweisbar sind. Mathes (1904); Wohlgemuth (1912) und Calar (1912) bestätigten diese Beobachtungen bei Hunden und Balfour (1942/48) sowie Bucher u. Ivy (1947) bei magenresezierten Katzen und Ratten. Auch beim Menschen verschwindet nach Magenresektion die proteolytische Wirkung des Urins vollständig und kehrt nicht mehr wieder (Mirsky u. Mitarb. (1948); Gray, Spiro u. Reifstein (1950); Jannowitz, Levy u. Hollander (1950)). Die Untersuchungsergebnisse nach totaler Entfernung des Magens können mit denen bei der Perniciösen Anämie verglichen werden. Auch bei dieser Krankheit erlischt bekanntlich die Magenfermentfunktion fast vollständig, und im Urin ist in den meisten Fällen keine uropeptische Aktivität nachweisbar (Gottlieb (1924); Rothschild (1930); Farnsworth, Speer u. Alt (1946) u.a.). Diese Beobachtungen stellen eine starke Stütze für die bereits von Brücke aufgestellte Hypothese dar, daß das proteolytische Ferment des Harns in der Magenschleimhaut gebildet wird. Die chemische Identität von Magenpepsin und Uropepsin ist aber bis heute nicht erwiesen, da die Reindarstellung von Uropepsin bis heute nicht

gelungen ist. Der Beweis der Identität stützt sich nur auf vergleichende physiologisch-chemische Untersuchungen, insbesondere auf die von Mirsky u. Mitarb. (1952) nachgewiesene gleichartige Abhängigkeit beider Fermente von der Wasserstoffionenkonzentration. Die stärkste Proteolyse zeigen Pepsin und Uropepsin bei einem pH von 1.5 - 2.5, auch sind die Endprodukte der Spaltung bei Verwendung des gleichen Substrates identisch.

Der Gipfelpunkt der pH -Aktivitätskurve von Kathepsin liegt in einem schwächeren Wasserstoffionenmilieu, sie überlappt jedoch teilweise die des Pepsins und Uropepsins, so daß die Möglichkeit besteht, daß bei Bestimmung des "Uropepsins" verschiedene Harnproteasen wirksam werden und der Name "Uropepsin" somit keine Bezeichnung für ein chemisch reines Enzym ist, sondern einen Oberbegriff für verschiedene Harnproteasen darstellt. Nur bei Einstellung auf einen bestimmten, für Pepsin optimalen pH -Wert, wird die Proteolyse vorwiegend diesem Enzym zuzuschreiben sein.

Mit der Bergmann'schen Methode, die auf dem unterschiedlichen enzymatischen Abbau verschiedenartiger Polypeptide beruht, könnte eine genaue qualitative Trennung der Harnfermente durchgeführt werden. Diese Methode ist unseres Wissens bisher jedoch nicht auf den Urin angewandt worden.

Auch andere physiologisch-chemische Eigenschaften des Uropepsins lassen eine große Verwandtschaft mit dem gastrischen Pepsin erkennen. So entfaltet der Urin die proteolytische Fähigkeit erst nach Ansäuern auf den für Pepsin optimalen pH -Wert, behält sie aber bei alkalischer Reaktion und Vermeidung von Bakterienwachstum in der Kälte bis zu 14 Tagen bei. Die durch Ansäuern aktivierten Harnproteasen werden dagegen durch Zusatz von Alkali völlig zerstört, eine Eigenschaft, die wir auch beim Pepsin kennen.

Als Beweise für die Abhängigkeit des Uropepsinogens von

dem in der Magenmucosa gebildeten Pepsinogen sind weiter die statistisch signifikanten positiven Korrelationen anzuführen, die zwischen der Menge ins Magenumen sezernierten Pepsinogens und den pro Zeiteinheit durch die Nieren ausgeschiedenen Proteasen bestehen (Gottlieb (1924); Jannowitz u. Hollander (1951)), ferner der parallele Anstieg der Uropepsinogenausscheidung und des Pepsingehaltes im Magensaft nach Stimulierung der Pepsinogenbildung in der Magenmucosa durch exogene Zufuhr von ACTH oder Cortison (Gray u. Mitarb. 1953)). Diese Hormone üben einen starken Reiz auf die Pepsinogenbildung und damit auf die Abgabe ins Magenumen und ins Blut aus. Die Stimulierung der sekretorischen Aktivität durch Coffein oder Alkoholprobestrunk wird dagegen nicht von einer Steigerung der Uropepsinogenausscheidung begleitet. Auch bei stärkster Reizwirkung auf die Fundusdrüsen durch Histamin ergeben sich keine signifikanten Veränderungen der Uropepsinogenausscheidung. Selbst bei täglicher Stimulierung der Magenmucosa durch subkutane Injektionen von Coffein und Histamin war im Tierexperiment kein Anstieg der uropeptischen Aktivität nachzuweisen (Bucher u. Anderson (1948)). In Experimenten an Hunden konnten Mirsky u. Mitarb. (1952) zeigen, daß parenteral zugeführtes Pepsinogen quantitativ fast vollständig als Uropepsinogen durch die Nieren ausgeschieden wurde. Die Injektion von Pepsin führte dagegen zu keiner meßbaren Steigerung der U.R.-Ausscheidung.

Es unterliegt somit keinem Zweifel, daß ein unmittelbarer Zusammenhang der peptischen Magenfunktion mit der proteolytischen Harnwirkung besteht, und daß die im Urin wirksame Protease bei einer bestimmten Wasserstoffionenkonzentration wahrscheinlich mit dem in der Magenmucosa gebildeten Pepsinogen identisch ist.

3. Der Übertritt des Pepsinogens ins Blut und sein Transport im Kreislauf.

Das in den Hauptzellen der Fundusdrüsen gebildete Pepsinogen könnte 1. auf dem Wege der Resorption durch die Schleimhaut des Magen-Darm-Kanals (Sahli (1885)) oder 2. auf dem der direkten Diffusion von den pepsinogenproduzierenden Zellen der Magenschleimhautdrüsen über die intrazellulären Räume in den Blutkreislauf übertreten (Gehrig (1886)). Die Rückresorption aus dem Magensaft durch die Magen- oder Darmschleimhaut ist aber nur in Form der inaktiven Vorstufe als Pepsinogen möglich, da Pepsin bei Übertritt ins Blut wegen der hier vorliegenden Wasserstoffionenkonzentration sofort irreversibel geschädigt wird und damit im Blut nicht mehr nachgewiesen werden könnte. Bei Verfütterung von Pepsinogen müßte bei Bestehen einer wesentlichen Rückresorption eine Zunahme der Uropepsinogenausscheidung sowie eine Steigerung der proteolytischen Plasmaaktivität auftreten. Mirsky u. Mitarb. (1948) berichten aber, daß nach Verfütterung von Pepsinogen in reiner und gepuffeter Form an Hunde die Uropepsinogenausscheidung nicht ansteigt, auch trat bei Perniciosa-Kranken nach p.o. Gabe von Pepsinogen keine proteolytische Wirkung im Urin auf. Gegen eine Resorption von Pepsinogen durch die Schleimhaut spricht auch die Tatsache, daß der Magensaft normalerweise soviel Salzsäure enthält, daß die Wasserstoffionenkonzentration an der Schleimhautoberfläche einen für die Aktivierung von Pepsinogen optimalen Wert erreicht, so daß der überwiegende Teil des sezernierten Proenzym unmittelbar in Pepsin verwandelt wird und damit eine wesentliche Resorption durch die Magenschleimhaut zeitlich nicht möglich ist. Die Tierversuche Frouins widersprechen ebenfalls der Annahme einer Resorption. Er fand beim Hund nach Isolierung des gesamten Magens ohne Unterbindung der Blutzufuhr keine veränderte Uro-

pepsinogenausscheidung. In neuerer Zeit ist dieses Ergebnis von Saegesser (1954) bestätigt worden, der nach Anlage eines Heidenhain-Beutelmagens sowie nach Herstellung eines isolierten Fundus-Magens keine Änderung der Höhe der Uropepsinogenausscheidung beim Hunde beobachten konnte. Nach Injektion von Hypophysengesamtextrakt stieg bei allen Tieren die Pepsinogenproduktion der Magenschleimhaut an, die Uropepsinogenausscheidung war aber nur bei den nach Heidenhain operierten Hunden vermehrt. Der Mageninhalt kann beim Heidenhain-Beutelmagen ungehindert in den Dünndarm fließen, während beim total isolierten Magen und dem isolierten Fundusmagen (Antrum reseziert) jeder direkte Übergang in den Dünndarm unmöglich ist. Saegesser kommt zu der Schlußfolgerung, daß das im Urin auftretende Enzym ursprünglich Pepsinogen sein muß, das in den Magen ausgeschieden wird, in den Dünndarm übergeht und erst hier resorbiert wird. Außerdem sollen die Versuche zeigen, daß der Magen selbst kein Pepsinogen resorbiert, da die Tiere mit isoliertem Magen bei erhöhtem Pepsinogengehalt des Magensaftes nach Hypophysengesamtextrakt keine erhöhte Uropepsinogenausscheidung hatten. Saegesser übergeht bei Diskussion des Pepsinogenkreislaufes in seiner Arbeit jedoch die Tatsache, daß nach totaler Isolierung des Magens die Uropepsinogenausscheidung gegenüber dem Ausgangswert nicht vermindert ist. Wenn Pepsinogen nur durch Resorption durch die Dünndarmschleimhaut in den Blutkreislauf gelangen kann, dann müßte nach vollständiger Isolierung des Magens Uropepsin im Urin vollständig verschwinden. Offenbar erfolgt aber bereits im Magen ein Übertritt ins Blut, der sich nicht auf dem Wege der Resorption durch die Schleimhaut, sondern auf dem der direkten Diffusion von den Bildungszellen über die Intrazellularräume vollzieht. Mirsky spricht sogar von einer endokrinen und exokrinen Sekretion der Hauptzellen und betrachtet Pepsinogen als innersekretorisches Produkt. Diese Be-

zeichnung ist u.E. nicht berechtigt, da Drüsen mit innerer Sekretion im allgemeinen als Bildungsstätten von echten Hormonen mit spezifischer Wirkung angesehen werden. Eine spezifische Wirkung des sog. "endokrinen" Anteils von Pepsinogen ist aber bis heute nicht nachgewiesen worden, und die Anwesenheit von Pepsinogen im Plasma ist wahrscheinlich nur eine Begleiterscheinung. Analogem Verhältnissen begegnen wir auch bei anderen Fermenten. Z.B. findet sich Diastase nicht nur im Speichel oder Pankreassaft, sondern ebenfalls im Blut. Auch Lipase und Tripsinogen treten aus der Bauchspeicheldrüse ins Blut über. Die Konzentration dieser Fermente im Blut steigt an, wenn die Ausführungsgänge verlegt sind. Auch hierbei erfolgt der Eintritt in die Blutbahn durch Diffusion aus den fermentproduzierenden Zellen.

Jannowitz u. Hollander (1951) berechnen aufgrund der konstanten Korrelation zwischen stündlicher Pepsinogenabgabe in das Magenlumen und der im gleichen Zeitraum ausgeschiedenen Uropepsinogenmenge ein konstantes Teilverhältnis von 99 : 1, das von Gray u. Mitarb. (1953) bestätigt wird.

Der Transport von Pepsinogen von der Magenschleimhaut zu den Nieren muß notwendigerweise mit dem Blut erfolgen. Es muß auch hier nachgewiesen werden können. Eine proteolytische Fähigkeit des Plasmas wurde von Saxl (1915), Loeper u. Debrey (1922), Gottlieb (1924), Kleinmann u. Schaar (1932), Kammer, Peranio u. Brüger (1950) beschrieben. Mit Hilfe genauer Untersuchungsmethoden befaßten sich Mirsky (1952) und seine Mitarbeiter eingehender mit der Natur der proteolytischen Plasmawirkung bei saurer Reaktion. Sie fanden im Plasma

3 voneinander verschiedene proteolytisch wirksame Enzyme, deren optimale Aktivität sich jeweils durch die Wasserstoffionenkonzentration unterschied. Ein Ferment-system, das seine optimale Wirkung bei einem ph-Wert von 1.5 - 3.0 entfaltet, soll mit Pepsin identisch sein und in Form der inaktiven Vorstufe als Pepsinogen vorliegen. Nach Gastrektomie und bei perniziöser Anämie ist die proteolytische Wirkung des Plasmas in diesem ph-Bereich um 80 - 85 % vermindert. Der verbleibende Rest (15 - 20 %) soll in keiner Beziehung zur Magenschleimhaut stehen und sich vom Pepsin grundsätzlich unterscheiden. Die Proteolyse durch Plasma in einem ph-Bereich, der größer als 3 ist, steht mit der Magenschleimhaut ebenfalls nicht in Beziehung. Das hier wirksame Enzym entspricht in der physico-chemischen Reaktionsweise Kathepsin, das nicht nur in der Magenschleimhaut vorkommt, sondern auch in anderen Organen. Die intravenöse Injektion reinen Pepsinogens hat eine entsprechende Steigerung der proteolytischen Wirkung des Blutes und des Urins zur Folge, während die intravenöse Injektion von Pepsin keinen Effekt zeigt, da bei der im Blut vorliegenden Wasserstoffionenkonzentration Pepsin fast vollständig inaktiviert wird (Mirsky u. Mitarb. (1952)).

Die Nieren bilden für die Ausscheidung von Pepsinogen kein Hindernis, da das Molekulargewicht (42 000) kleiner ist als das anderer Substanzen, die die Glomerulummembran ungehindert passieren (z.B. Eialbumin mit einem Mol-Gewicht von 42 500, Hämoglobin mit einem Molekulargewicht von 68 000). Bei Nierenerkrankungen mit Ausscheidungsstörungen soll der Pepsinogengehalt des Plasmas erhöht sein und nach Unterbindung beider Ureteren beim Hund ansteigen (Loeper u. Debrey (1942)). Keiderling berichtet (1953) jedoch, daß bei Kranken mit renaler Insuffizienz die Uropepsinogenausscheidung innerhalb des Normalbereiches liegt.

Die experimentellen Ergebnisse rechtfertigen die Annahme, daß das Uropepsinogen im Blut als freies Pepsinogen vorliegt. Die alten Ansichten, daß die Harnprotease im Blut als Pepsin an Fibrin adsorbiert (Leo (1885); Stadelmann (1887); Falk und Kolieb (1909)) oder an einen Hemmkörper gekoppelt wäre (Voigt (1923); Gottlieb (1924); Peczenik u. Kawahara (1926)), sowie die Theorie, daß die wirksame Harnprotease als Pepsinogen im Blut nur in den Leucocyten enthalten wäre (Calar (1912)), konnten eindeutig widerlegt werden (Fuld u. Hirajama (1912); Hamburger (1912); Oppenheimer (1903); Mirsky u. Mitarb. (1948)).

C. Die Ausscheidung von Uropepsinogen unter physiologischen und pathologischen Bedingungen.

1. Ausscheidung des Uropepsinogens beim gesunden Menschen.

Ein verwertbares Maß der proteolytischen Harnwirkung läßt sich nur durch die tägliche Bestimmung der Uropepsinogengesamtausscheidung gewinnen. Alle Angaben über die Höhe der Uropepsinogenkonzentration in einzelnen Urinproben, wie sie sich besonders in älteren Mitteilungen finden, weisen infolge der unterschiedlichen Mengen des spontan gelassenen Urins große Streuungen auf. Aus ihr lassen sich Einflüsse besonderer Faktoren oder Erkrankungen nicht ableiten.

Die Höhe der individuellen Uropepsinogengesamtausscheidung innerhalb einer Zeitspanne von 24 Stunden liegt bei gesunden Personen über einen weiten Streubereich von über einer Zehnerpotenz (!) verteilt (Keiderling (1953)). Für diese große Variationsbreite fehlt bisher

jede Erklärung.

Das spezifische Gewicht, die chemische Reaktion, die Urinmenge (Mirsky u. Mitarb. (1948)) und das Alter (Hirschowitz (1953)) zeigen bei statistischer Auswertung der Befunde keinen Einfluß auf die Höhe der Uropepsinogen-Ausscheidung. Nur bei Personen über 70 Jahren sind die Uropepsinogen-Werte etwas kleiner (Gray u. Mitarb. (1954)). Für dieses Verhalten bietet sich die Abnahme der Magensekretionsleistung im höheren Lebensalter als Erklärung an (van Zant u. Mitarb. (1932)). Die bei der Zusammenfassung großer Gruppen gesunder Versuchspersonen nachweisbaren Geschlechtsdifferenzen sind nur gering (Keiderling (1953)). Osterberg und Mitarb. (1933) fanden bei Männern eine vermehrte peptische Magensekretionsleistung und Mirsky, Futtermann u. Kaplan (1952) eine Tendenz zu höherem Pepsinogengehalt des Blutes. Die vermehrte Uropepsinogen-Ausscheidung bei Männern ist gegenüber Frauen jedoch nur unwesentlich und bietet keine Erklärung für den großen Streubereich der Normalausscheidung.

Jahreszeitliche Einflüsse wurden ebenfalls ausgeschlossen (Mirsky u. Mitarb. (1950)).

Die unmittelbare Abhängigkeit der proteolytischen Fermente im Harn von der peptischen Magenfunktion ließe vermuten, daß die Nahrungsaufnahme die Uropepsinogenausscheidung bedeutend verändern könnte. An einer großen Zahl von Versuchspersonen ergibt sich jedoch, daß die Uropepsinogenausscheidung während des Wachens und Schlafens nicht verändert ist (Mirsky u. Mitarb. (1948)) oder nur unwesentliche Unterschiede aufweist (Keiderling (1953)), und daß unter normalen Diätverhältnissen die Schwankungen im Tagesprofil keine Beziehung zu der Nahrungsaufnahme haben (Mirsky u. Mitarb. (1948)). Auch Geyer u. Keibl (1953) fanden bei der Aufstellung eines 24-h-Ausscheidungsprofils nur geringe Streuungen und keinen Zusammenhang mit der Nahrungsaufnahme. Mirsky

glaubt daher, zur Charakterisierung der täglichen Uropepsinogenausscheidung auch Urinproben verwenden zu können, die in kürzeren Zeitabständen gelassen werden und auf die Sammlung einer 24-h-Menge verzichten zu können. Diese Angaben sind aber nicht unwidersprochen geblieben (Keiderling (1953); Westphal, Lüderitz u. Keiderling (1951)), denn bei einzelnen Individuen findet man unter physiologischen Bedingungen im Laufe des Tages mitunter große Schwankungen, so daß nicht in jedem Fall von Einzelproben auf die gesamte 24-h-Ausscheidung geschlossen werden kann.

Nur nach sehr eiweißreicher Ernährung über mehrere Tage steigt beim Tier (Gottlieb (1924); Peczenik u. Kawahara (1926)) und beim Menschen (Gottlieb (1924), Bucher (1947), Keiderling (1953)) die Uropepsinogenausscheidung an. Sehr eiweißreiche Nahrung stellt bekanntlich einen starken Sekretionsreiz für die Abgabe von Verdauungsfermenten dar, wie Delhough (1927) durch Bestimmung der Magensaft-Pepsin-Konzentration am Menschen und Großmann, Greengard und Ivy (1944) am Hunde an der zunehmenden Pankreassekretion beweisen konnten. Der Effekt stark proteinhaltiger Nahrung ist aber wahrscheinlich als Reaktion der fermentbildenden Schleimhautzellen an den Ausnahmezustand des erhöhten Bedarfs aufzufassen und stellt keinen Faktor dar, der unter normalen Diätverhältnissen auf die Uropepsinogenausscheidung von Einfluß wäre. Nach Absetzen der eiweißreichen Kost kehrt die Uropepsinogenausscheidung wieder zum Ausgangswert zurück.

Die 24-h-Ausscheidung eines einzelnen Individuums ist relativ konstant. Die bei Langzeituntersuchungen beobachteten Streuungen betragen $\pm 12\%$ (Spiro u. Mitarb. (1950)) bis $\pm 25\%$ (Westphal, Lüderitz u. Keiderling (1951); Vorländer, Böhm u. Haastedt (1954)).

In der Arbeit von Keiderling (1953) werden jedoch bei einigen Normalfällen mittlere quadratische Streuungen bis 38 und 39 % angegeben.

Bei 2-stündlicher Bestimmung der proteolytischen Harnfermente weist das Diagramm bei allen Personen - ausgenommen Patienten mit Nebennierenrindeninsuffizienz, auf die wir an anderer Stelle eingehen werden - bei relativ konstanter Ausscheidung am Tage eine Verminderung in der Zeit zwischen 2 und 6 Uhr morgens um ungefähr 80 % auf, der unmittelbar danach eine hohe Ausscheidungszacke folgt (Geyer u. Keibl (1953)). Diese Form des Tagesprofils deutet auf den Einfluß vegetativ-hormonaler Faktoren im Tag-Nacht-Rhythmus hin, die wahrscheinlich den Vorgang der Diffusion von Pepsinogen ins Blut und damit z.T. auch die Höhe der individuellen Ausscheidung bestimmen.

2. Die hormonale und neurale Stimulierung der Uropepsinogen-Ausscheidung.

Eine gesteigerte Sekretion von Pepsinogen und Salzsäure durch die Magenmucosa in das Magenlumen kann durch mechanisch oder medikamentös ausgelösten Vagusreiz verursacht werden. Auch die Psyche gewinnt über den Vagus Einfluß auf den Pepsin- und Salzsäuregehalt des Magensaftes. Die von der Großhirnrinde kommenden Impulse verlaufen über den Hypothalamus zu den vagalen Zentren in der Medulla oblongata und von dort über den Vagus zum Magen.

Unabhängig davon gibt es einen reinen hormonalen Mechanismus, der regulierend auf die Zusammensetzung des Magensaftes einwirkt und eng mit dem "allgemeinen Adaptationssyndrom" (Selye) verbunden ist.

Bei psychischen Belastungen und Einwirkungen anderer, den Bestand des Organismus gefährdender Faktoren, befindet sich der Organismus in einem Zustand erhöhter Abwehrbereitschaft, den Selye (1950) allgemein als "Stress" bezeichnet. Im Stress schüttet die Hypophyse ACTH aus, und dadurch werden die Nebennierenrinden zur vermehrten Abgabe von Hormonen angeregt. In diesen Vorgang scheint der Hypothalamus eingeschaltet zu sein, besonders für den durch psychische Erregungen ausgelösten

"Stress". Nach Porter, Longmire u. French (1953) wird aus den hinteren Anteilen des Hypothalamus eine Substanz abgegeben, die die Ausschüttung von ACTH aus der Hypophyse bewirkt, während eine Reizung der vorderen Hypothalamus-Anteile zu einer Vaguserregung führt.

Seit langem ist bekannt, daß nach Operationen, schweren Traumen, Verbrennungen, Infektionen, Herzinfarkten und anderen, den Organismus treffenden Schädigungen, sowie bei längeren psychischen Belastungen häufig Hämorrhagien, Erosionen und Ulcerationen an der Magenschleimhaut und Ulcusperforationen auftreten. Diese Einwirkungen auf den Organismus lösen eine "Stressreaktion" mit Ausschüttung von ACTH aus, und das Ulcusleiden ist verschiedentlich sogar als "Adaptationserkrankung" bezeichnet worden.

Bei dem experimentell durch Injektion von ACTH bei gesunden Individuen nachgeahmten "Stress" fanden Gray u. Mitarb. eine Steigerung des Pepsin- und Salzsäuregehaltes des Magensaftes und beobachteten dabei sehr oft das Auftreten ulcusähnlicher Magenschmerzen. Die Ausscheidung von Uropepsinogen, die bei Ulcerationen der Magenschleimhaut erhöht sein kann, wie wir im folgenden Abschnitt zeigen werden, ist nach ACTH-Injektion um 115 - 560 % gesteigert (Gray u. Mitarb. (1950)). Dieser Effekt auf die Ausscheidung von Uropepsinogen wird 24 - 48 Stunden nach der ersten ACTH-Injektion sichtbar, dagegen ist die Pepsinkonzentration des Magensaftes bei täglicher Injektion erst nach 7 bis 21 Tagen deutlich vermehrt. Die Größe des Anstiegs der Uropepsinogenausscheidung wird von der verabfolgten ACTH-Dosis und der Dauer der Medikation bestimmt. Bei allmählicher Verringerung der Dosis fällt die Uropepsinogenausscheidung kontinuierlich auf normale Werte ab, während abruptes Absetzen des Hormons einen prompten Abfall der Ausscheidung zur Folge hat (Gray u. Mitarb. (1950)).

Der akute und chronische "Stress" ruft ebenfalls eine Steigerung der proteolytischen Harnwirkung hervor wie sie

nach ACTH auftritt. Gray u. Mitarb. (1951) beobachteten bei schweren Angina pectoris-Anfällen, chirurgischen Eingriffen und Frakturen Steigerungen der Uropepsinogenwerte um das Zehnfache der Normalauscheidung. Bei chronisch emotionellem "Stress", verursacht durch Furcht und Angst, oder bei chronisch physikalischen Einflüssen, z.B. Verbrennungen, Schmerzen, Röntgenbestrahlungen oder bei Fieberzuständen, ist der Anstieg der Uropepsinogenauscheidung geringer und erreicht gewöhnlich nur das Fünffache der Normalauscheidung (Gray u. Mitarb. (1951/53))).

Patienten mit Nebennierenrindeninsuffizienz zeigen keine Steigerung der Uropepsinogenauscheidung nach ACTH, jedoch kann bei diesen Kranken derselbe Effekt mit Cortison erzielt werden. Auch beim Nebennierengesunden steigt die Ausscheidung des Uropepsinogens nach exogener Zufuhr von Cortison an. Die vermehrte Ausscheidung des Uropepsinogens wird somit nicht durch das ACTH verursacht, sondern durch Hormone der Nebennierenrinde. Unterstützt wird diese Ansicht durch das Ergebnis der Adrenalectomie bei Hunden, die zum Abfall der Uropepsinogenauscheidung auf stark erniedrigte Werte oder bis auf Null führt (Keiderling (1953))).

Die Stress- und ACTH-Wirkungen auf die Pepsinogensekretion ins Magenumen und die Ausscheidung von Uropepsinogen treten auch nach Durchschneidung des Vagus sowie nach Antrumresektion auf. Unterschiede gegenüber gesunden Kontrollpersonen bestehen nicht. Man findet nach der Vagotomie eine Erhöhung der Uropepsinogenwerte auf das Zehnfache des Ausgangswertes mit Rückgang innerhalb von 5 - 7 Tagen wie nach anderen chirurgischen Eingriffen. Die mit dem Eingriff verbundene Ausschüttung von ACTH und Aktivierung der Nebennierenrinde läßt sich durch den Abfall der eosinophilen Zellen im peripheren Blut und durch den Anstieg der Corticoid-Ausscheidung demonstrieren (Gray u. Mitarb. (1953))). Die Ausschaltung des Vagus durch Atropin bewirkt ebenfalls keine Minderung der Ansprechbar-

keit der Magenschleimhaut auf Stress oder die exogene Zufuhr von Cortison oder ACTH und hat somit auch keinen Einfluß auf die Änderungen der proteolytischen Harnaktivität.

Nach Antrumresektion ist die Ausscheidung von Uropepsinogen vermindert, der ACTH- oder Stress-Effekt jedoch unverändert, vorausgesetzt, daß genügend funktions-tüchtige Magenschleimhaut verblieben ist. Auch die zusätzliche Vagotomie schränkt die Ansprechbarkeit der peptischen Magenschleimhautdrüsen auf Stressbelastungen der verschiedensten Art nicht ein (Gray u. Mitarb. (1953)).

Diese Versuche sprechen für eine Steuerung der Pepsinogen- und Salzsäuresekretion der Magenschleimhaut und der Uropepsinogenausscheidung auf zwei vollständig getrennten Wegen. Ein neuraler führt über die vorderen Abschnitte des Hypothalamus zu den Vaguskernen in der Medulla oblongata und erreicht über den Vagus den Magen. Ein humoral-hormonaler verläuft über die hinteren Abschnitte des Hypothalamus unter Freisetzung einer Substanz, die die Hypophyse zur Ausschüttung von ACTH und damit die Nebennierenrinde zur Abgabe von Hormonen an das Blut veranlaßt, die schließlich die Magensekretion und damit die Uropepsinogenausscheidung stimulieren. Voraussetzung für die hormonale Reizübermittlung ist eine funktionstüchtige Hypophyse und Nebennierenrinde, denn bei Addison-Kranken bewirkt der Stress oder die exogene Zufuhr von ACTH keine Steigerung der peptischen Aktivität des Magensaftes und der Ausscheidung von Uropepsinogen.

Vegetative Steuerungsmechanismen lassen auch die Uropepsinogen-Tagesprofile erkennen. Geyer u. Keibl (1953) fanden - wie bereits berichtet - bei 2-stündlichen Uropepsinogen-Bestimmungen eine von der Höhe der individuellen Ausscheidung unabhängige Tagesrhythmik mit einem tiefen Tal in den späten Nachtstunden. Auf dieses Tal

folgt prompt in der Zeit zwischen 6 und 8 Uhr am Morgen eine hohe Ausscheidungszacke, während tagsüber deutlich kleinere Mengen ausgeschieden werden. Diese tagesrhythmischen Schwankungen laufen auf einem individuellen Niveau bei allen Personen völlig gleichsinnig ab. Da es sich um Schwankungen handelt, die sich jeden Tag in gleicher Weise wiederholen und den üblichen Außeneinflüssen nicht unterliegen, können sie einer endogenen Rhythmik entsprechen. Die Steuerung dieser endogenen Rhythmik wäre durch den Phasenwechsel neurovegetativer Einflüsse sowie durch Änderungen des Funktionszustandes des Hypophysen-Nebennierenrinden-Systems möglich, denn diese Ausscheidungsrythmik tritt nicht bei Nebenniereninsuffizienten Kranken auf, so daß auch eine rhythmische Ausschüttung von endogenem ACTH die Uropepsinogenausscheidung in physiologischer Weise steuern und die tagesrhythmischen Schwankungen verursachen könnte. Das Hypophysen-Nebennierenrinden-System tritt ja nicht nur im Rahmen einer Notfallsfunktion in einen Zustand gesteigerter Aktivität, sondern weist ebenfalls ganz bestimmte tagesrhythmische Aktivitätsschwankungen auf, die sich als rhythmische Schwankungen der Corticoidabgabe durch die Nebennierenrinde an das Blut auswirken und experimentell nachgewiesen werden konnten (Pincus u. Mitarb. (1948)). Einen weiteren Beweis liefert der tagesrhythmische Verlauf der eosinophilen Zellen, der auf eine verminderte Corticosteroidbildung während der Nacht und auf eine gesteigerte Produktion in den frühen Morgenstunden schließen läßt.

3. Die Ausscheidung des Uropepsinogens bei Erkrankungen des Hypophysen-Nebennierenrinden-Systems.

Auf Grund des experimentell nachgewiesenen Einflusses von exogen zugeführtem ACTH und Cortison auf die uropeptische Aktivität sowie der Beobachtungen an adrenalectomierten Hunden war zu erwarten, daß die Ausscheidung

des Harnpepsinogens auch bei endokrinen Erkrankungen, insbesondere des Hypophysen-Nebennierenrinden-Systems, Veränderungen erfährt und daß umgekehrt aus der Höhe der Ausscheidung diagnostische Schlüsse bei dieser Krankheitsgruppe möglich sind.

Beim Morbus Addison mit stark erniedrigter Steroidausscheidung im Harn wird allgemein von sehr niedrigen Harnpepsinogen-Ausscheidungen berichtet. Gray u. Mitarb. (1954) fanden bei 12 Kranken eine Verminderung der Ausscheidung von Uropepsinogen gegenüber der Normalausscheidung um 75 %. Keiderling (1953) beobachtete ebenfalls niedrige Harnpepsinogenwerte bei diesem Krankheitsbild.

Verminderte Uropepsinogenausscheidungen finden sich auch bei Hypophysenvorderlappeninsuffizienz, z.B. Simmond'scher Krankheit (Gray u. Mitarb. (1954); Keiderling (1953)). Bei einer Überfunktion der Hypophyse (z.B. Morbus Cushing) ist die Pepsinogenausscheidung im Urin dagegen deutlich erhöht. Gray u. Mitarb. beobachteten bei 11 Fällen von Morbus Cushing eine Steigerung um 200 %.

Bei adrenogenitalem Syndrom mit erhöhter 17-Ketosteroid-Ausscheidung sind die Angaben unterschiedlich. Während Gray u. Mitarb. normale Harnpepsinogenwerte sahen, fanden Keiderling (1953), sowie Keller u. Pfister (1955) bei diesem Syndrom stark vermehrte Harnpepsinogen-Ausscheidungen.

Bei Hyperthyreosen wurden ebenfalls unterschiedliche Beobachtungen gemacht, Gray u. Mitarb. (1954) berichten von vermehrten Ausscheidungen, Keiderling (1953) von normalen.

Beim Myxödem wurden niedrigere Harnpepsinogenwerte gefunden als bei gesunden Individuen (Gray, Ramsey u. Reifensstein (1954)). Hierfür könnte die Nebennierenunterfunktion verantwortlich sein, die bei diesen Kranken oft gefunden wird, denn mit Cortison ist ein prompter Anstieg

der uropeptischen Aktivität zu erreichen (Gray u. Mitarb. (1953)).

Verschiedentlich wurde der Vorschlag gemacht, die Uropepsinogen-Bestimmung zur Beurteilung der Funktion des Hypophysen-Nebennierenrinden-Systems zu verwenden. Die Ausscheidung des Harnpepsinogens wird aber nicht nur von Hormonen der Hypophyse und der Nebennierenrinde beeinflusst, sondern die Höhe der Ausscheidung hängt auch sehr wesentlich von der anatomischen Beschaffenheit der Magenschleimhaut ab. Letztere läßt sich aber großordnungsmäßig nur pathologisch-anatomisch erfassen. Wie wir gezeigt haben, greift ferner der Vagus steuernd in die Abgabe und sicher auch z.T. in die Produktion von Pepsinogen in der Magenschleimhaut ein, und damit ergeben sich Zusammenhänge mit der individuell sehr unterschiedlichen Tonuslage des vegetativen Nervensystems, die sich aber ebenfalls großordnungsmäßig nicht erfassen läßt. Damit treten aber bei der Abschätzung der Aktivität des Hypophysen-Nebennierenrinden-Systems mehrere unbekannte Faktoren auf, und die Beurteilung des Funktionszustandes von Hypophysen-Nebennierenrinde aus der Höhe der Harnpepsinogenwerte wird immer eine Spekulation bleiben.

Ausgeprägte Krankheitsbilder sind klinisch so eindeutig, daß sich der Uropepsinogentest als diagnostische Stütze erübrigt, und bei klinisch zweifelhaften Bildern fallen die unbekannten Faktoren so stark ins Gewicht, daß kleine Funktionsstörungen durch die Bestimmung des Harnpepsinogens sicher nicht erkannt werden können.

4. Die Ausscheidung des Uropepsinogens bei Magen-erkrankungen.

Organische Magenenerkrankungen, die mit Störungen der peptischen Magenfunktion einhergehen, führen zu einer Änderung der Ausscheidung von Uropepsinogen. Eindautige

Zusammenhänge zwischen bestimmten Erkrankungen und der Höhe des ausgeschiedenen Uropepsinogens sind jedoch nur bei Verwendung der Mittelwerte einer größeren Zahl gleichartiger Krankheitsfälle erkennbar.

Bei den älteren Untersuchungen, die noch mit sehr ungenauen Bestimmungsmethoden durchgeführt wurden, fanden sich nur bei der perniciösen Anämie einheitliche Resultate. Bei diesem Krankheitsbild ist die Magenfermentfunktion fast vollständig erloschen (Helmer u. Mitarb. (1932)), und der Pepsinogengehalt des Plasmas ist stark vermindert (Mirsky, Futtermann u. Kaplan (1952)). Mit dem Urin werden infolgedessen nur extrem kleine Mengen eiweißspaltender Fermente ausgeschieden, die in den meisten Fällen mit den gebräuchlichsten Nachweismethoden nicht mehr zu erfassen sind (Rothschild (1930); Farnsworth u. Mitarb. (1946); Gray u. Mitarb. (1954); Mirsky u. Mitarb. (1948)).

Eine so extrem verminderte proteolytische Harnwirkung oder ein vollständiges Fehlen wurde bisher nur noch bei der Gastrektomie beobachtet, so daß Farnsworth den Uropepsinogen-Test als sicheres diagnostisches Hilfsmittel für die perniciöse Anämie empfiehlt.

Diese Tatsache unterstützt besonders ein interessanter Krankheitsfall von Mirsky (1952), der beobachtete, daß ein 68-jähriger Mann, bei dem zufällig extrem niedrige Uropepsinogenwerte gefunden wurden, 6 Monate später an einer perniciösen Anämie erkrankte.

Das völlige Verschwinden der Harnproteasen bei der perniciösen Anämie ist auf die weitgehende Atrophie der Magenschleimhaut mit fast vollständigem Schwund der Magenfundusdrüsen zurückzuführen.

Auch bei Schleimhautatrophien anderer Genese, z.B. bei chronischer Gastritis, Amyloidose, ausgedehntem Magen-Carcinom, u.a.m., ist die Ausscheidung von Harnpepsinogen vermindert. Cubberley u. Mitarb. (1955) fanden bei Vergleich der Uropepsinogen-Ausscheidung mit dem gastroskopischen Schleimhautbild bei atrophischen Gastri-

tiden erniedrigte Harnpepsinogenwerte und bei hypertrophischen Formen einer Gastritis eine vermehrte Uropepsinogenausscheidung. Bei "oberflächlichen" Formen von Gastritiden oder bei normaler Magenschleimhaut sollen dagegen die individuellen Uropepsinogenausscheidungen in einem großen Streubereich liegen. Bei Vergleich der Acidität des Magensaftes mit dem gastroskopischen Schleimhautbild kamen Stempien, Oritt u. Karr (1953) zu ähnlichen Ergebnissen.

Die Höhe des ausgeschiedenen Harnpepsinogens wird somit sehr wesentlich von der anatomischen Beschaffenheit der Magenschleimhaut bestimmt. Einen Beweis hierfür stellt auch der Abfall der Uropepsinogenausscheidung nach Antrumresektion dar, der annähernd proportional der Größe der entfernten funktionstüchtigen Magenschleimhaut sein soll (Gray u. Mitarb. (1950)) und der Verlust der uropeptischen Aktivität nach totaler Magenresektion (Mirsky u. Mitarb. (1948); Gray u. Mitarb. (1950); Keiderling (1953)). Der große Streubereich, den die individuellen Uropepsinogenwerte bei gastroskopisch gesunder Magenschleimhaut und oberflächlichen Formen einer Gastritis bilden, kann nur mit dem zusätzlichen Einfluß extra-gastraler Faktoren erklärt werden.

Bei Kranken mit Ulcus ventriculi oder duodeni kann die Uropepsinogenausscheidung wesentlich höher sein als bei Gesunden. Die in der Literatur angegebenen Steigerungen bei dieser Krankheitsgruppe liegen zwischen 200 und 400 % über der mittleren Normalausscheidung. Diese unterschiedlichen Zahlenangaben sind wahrscheinlich auf die Abhängigkeit der Uropepsinogenausscheidung vom Geschlecht der Ulcuskranken, vom Sitz der Ulcera und der Krankheitsdauer zurückzuführen, die von den meisten Autoren nicht berücksichtigt wurde. Hirschowitz (1953) fand nach statistischer Auswertung eines großen Krankenmaterials nur bei ulcuskranken Männern und bei langjähriger Krankheitsdauer eine deutlich vermehrte Fermentaktivität des Urins

und eine Steigerung um 400 % lediglich bei pylorusnahen und duodenalen Ulcera nach einer Krankheitsdauer von mehr als 5 Jahren. Bei Ulcerationen an anderer Stelle der Schleimhaut und einer Krankheitsdauer von weniger als 5 Jahren ist dagegen die Uropepsinogenausscheidung bei statistischer Berechnung nicht wesentlich größer als bei gesunden Kontrollpersonen (Hirschowitz (1953); Gray u. Mitarb. (1954)).

Bei ulcuskranken Frauen sollen im Gegensatz zu Männern nur unbedeutende Erhöhungen der Uropepsinogenausscheidung auftreten und keine eindeutigen Beziehungen zum Sitz der Ulcera und der Dauer der Erkrankung bestehen (Hirschowitz (1953)).

Die Plasmapepsinogenwerte und der Fermentgehalt des Magensaftes verhalten sich beim Ulcusträger ähnlich wie die Uropepsinogenausscheidung (Levin, Kirsner u. Palmer (1948); Mirsky, Futtermann u. Kaplan (1952)).

Zum Zeitpunkt des Auftretens von Ulcussymptomen oder einer Remission ändert sich der Fermentgehalt des Magensaftes und des Plasmas sowie die Uropepsinogenausscheidung nicht. Die hohe peptische Aktivität bleibt noch viele Jahre nach Abheilung des Ulcus sowohl im Magensaft, als auch im Blut und Urin bestehen (Hirschowitz (1953); Gray u. Mitarb. (1954); Levin, Kirsner und Palmer (1948)).

Die Bestrebungen vieler Autoren, mit Hilfe des Uropepsinogen-Testes Ulcera des Magens und des Duodenums zu diagnostizieren, mußte somit erfolglos bleiben. Die in der Literatur mitgeteilten Ergebnisse lassen erkennen, daß ungefähr 20 % aller gesunden Menschen Harnpepsinogenwerte aufweisen, die über dem Mittelwert von Ulcuskranken liegen und daß ein hoher Prozentsatz von Ulcusträgern sich hinsichtlich der Uropepsinogenausscheidung nicht von Gesunden unterscheidet und die Uropepsinogenwerte bei vielen dieser Kranken unter der mittleren Normalausscheidung liegen. Sehr eingeschränkt wird der Harn-

Pepsinogen-Test außerdem dadurch, daß die Fermentaktivität des Urins nur bei Männern wesentlich erhöht ist und bei diesen erst nach einer Krankheitsdauer von mehr als 5 Jahren.

Auch die Hoffnung, mit Hilfe der Uropepsinogen-Bestimmung bösartige Geschwülste des Magens erkennen zu können, stellte sich als unmöglich heraus (Rothschild (1930)). Bei dieser Erkrankung ist nur dann eine Verminderung festzustellen, wenn gleichzeitig eine Schleimhautatrophie besteht. In anderen Fällen ist die Höhe der uropeptischen Aktivität vollkommen uncharakteristisch.

D. Überblick über die verschiedenen Methoden zur quantitativen Bestimmung des Uropepsinogens.

Alle Methoden der Uropepsinogen-Bestimmung gehen auf Nachweise zurück, wie sie auch für das Pepsin des Magensaftes verwandt wurden. Eine direkte quantitative Bestimmung gibt es nicht. Die Menge des mit dem Harn ausgeschiedenen Proenzym wird indirekt und in relativen Werten aus der katalytischen Leistung ermittelt. Das Prinzip aller Methoden beruht darauf, daß das Proenzym im Harn durch Säurezusatz aktiviert wird und anschließend Proteinsubstrate verschiedener Herkunft für eine bestimmte Zeit der proteolytischen Aktivität des Uropepsins unterworfen werden. Nach Unterbrechung der enzymatischen Hydrolyse wird der Fermentgehalt durch Messung der Veränderungen am Substrat oder durch Bestimmung der freigesetzten Spaltprodukte ermittelt.

In den älteren Bestimmungsmethoden wurden feste Substrate verwandt und der Grad der Lösung nach einer gewissen Zeit der Verdauung oder die Zeit bis zur vollständigen Auflösung bestimmt. Grützner (1887), Sahli (1885), Gehrig (1886) und Hoffmann (1887) unterwarfen eine Fibrinflocke der Pepsinverdauung durch Bebrütung in einer salzsauren Lösung und bestimmten anschließend gravimetrisch den Schwund. Gehrig (1886) modifizierte diese Methode, indem er karmingefärbtes Fibrin als Substrat einführte und die uropeptische Aktivität aus der Intensität des freiwerdenden Farbstoffes ermittelte.

Nach Erkennung der grundlegenden Bedeutung der Wasserstoffionenkonzentration für die Enzymaktivität (Sørensen (1909)) wurde Fibrin durch gepufferte saure Proteinemulsionen, wie Ricin- oder Caseinlösungen (Ellinger u. Scholz (1910)), Eialbuminlösungen (Liebmann (1909)), ersetzt und die uropeptische Aktivität mit Hilfe titrimetrischer Verfahren bestimmt. Diese Methoden waren jedoch ungenau und umständlich und erlangten daher keine

größere klinische Bedeutung als Routinemethoden.

Technisch einfacher war die Bestimmungsmethode von Gottlieb (1924), der Edestin als Substrat gebrauchte und das nicht hydrolysierte Proteinsubstrat nach Unterbrechung der Proteolyse durch Fällung mit geeigneten Reagenzien bestimmte.

In neuerer Zeit wird von vielen Autoren eine Methode verwandt, die auf Anson u. Mirsky (1932) zurückgeht, von Anson (1938) modifiziert, und von Bucher, Großmann u. Ivy (1945) für die Bestimmung von Uropepsinogen ausgebaut wurde. Hierbei wird das allgemein zum Nachweis proteolytischer Fermente gebrauchte denaturierte, salzsaure Hämoglobin aus Rinderblut als Substrat benutzt. Zur Messung der proteolytischen Aktivität des Harns wird dieser durch Ansäuern mit Hämoglobin bebrütet. Die durch den Hämoglobinzerfall freiwerdenden tyrosinähnlichen Spaltprodukte geben mit dem Phenolreagenz nach Folin-Ciocalteu (1927) eine blaue Farbe und können somit unter Benutzung der colorimetrischen Bestimmung nach Folin gemessen werden. Die uropeptische Aktivität wird auf Vorschlag von Bucher in "Uropepsin-Einheiten" angegeben, welche sich auf die Menge des durch die Enzymwirkung freigesetzten Tyrosins beziehen. Die mit dieser Methode gemessenen mittleren Normalausscheidungen innerhalb von 24 Stunden liegen zwischen 2 000 und 3 000 Einheiten.

In neuerer Zeit wurde von West, Ellis und Scott (1952) eine vereinfachte Methode zur Bestimmung der uropeptischen Aktivität angegeben, welche nur einen geringen apparativen Aufwand erfordert. Die Methode beruht auf der Eigenschaft des Pepsins, Milch zur Gerinnung zu bringen. In vergleichenden Untersuchungen fanden Westphal und Lüderitz (Keiderling (1953)), gute Übereinstimmungen zwischen den Ergebnissen der Hämoglobin- und "Milchmethode".

E. Eigene Untersuchungen.

I. Methodik.

1. Technik der "Milchmethode".

Wir verwandten bei unseren Bestimmungen die Methode von West, Ellis u. Scott (1952). Hierbei dient homogenisierte Milch als Substrat. Durch die proteolytische Wirkung des Uropepsins wird das Kaseinogen der Milch in Kasein verwandelt, das deutlich sichtbar ausflockt. Die Zeit bis zum Eintritt der Flockung wird mit der Stoppuhr gemessen und aus ihr der Fermentgehalt des zugesetzten Urins mit Hilfe einer Gleichung berechnet.

Vor der eigentlichen Bestimmung wird das Pepsinogen des Harns durch Ansäuern in Pepsin umgewandelt. Die dafür erforderliche Wasserstoffionenkonzentration mit einem ph-Wert unter 3 wird durch Zugabe von 0.1 ccm 2n-HCl zu 2.0 ccm Urin erreicht. Der Ansatz soll bei Hinzufügen von 0.05 ccm einer 2% wässrigen Methylorangelösung rot sein. Bei sehr alkalischem Urin muß gelegentlich zum Erreichen des Indikatorfarbumschlages etwas mehr Salzsäure zugegeben werden, die bei der Endrechnung als Verdünnungsfaktor berücksichtigt werden muß. Nach diesen Vorbereitungen wird der Urin eine Stunde in einem Thermostaten bei 37°C inkubiert. In dieser Zeit erfolgt die vollständige Umwandlung des Pepsinogens in Pepsin. Die optimale Aktivität bleibt auch bei längerer Inkubation voll erhalten. Nach der einstündigen Inkubation erfolgt die eigentliche Bestimmung, zu der folgende Reagenzien gebraucht werden:

1. Azetatpuffer, ph 4.9, nach folgendem Ansatz:
4.2 g Natronlauge, 9.2 ccm Eisessig, Aqua dest. ad 100.0.
2. Milch-Puffer-Gemisch: 1 Teil Milch + 1 Teil Azetat-Puffer (1). Wir haben homogenisierte, käufliche Flaschenmilch, "Almglocke" oder "Immergut", mit einem Fettgehalt von 3% verwandt, die, wie wir feststellen konnten, luftdicht verschlossen in einem Eisschrank lange Zeit als Reagenz brauchbar bleibt. Bei einem ph-Wert von 4.9, auf den die Milch durch den Puffer gebracht wird, tritt auch nach längerer Inkubation bei 37°C keine Spontangerinnung ein.

Die Bestimmung erfolgt so, daß zu 1.0 ccm Azetatpuffer und 0.9 ccm Aqua dest. 0.1 ccm aktivierter

Urin zugesetzt wird. Der Ansatz wird gut umgeschüttelt. Dann läßt man aus einer rasch auslaufenden Pipette 0.5 ccm Milch-Puffer-Gemisch zufließen, schüttelt gut um und setzt im gleichen Augenblick die Stoppuhr in Betrieb. Nun beobachtet man gegen eine starke Lichtquelle oder im Durchlicht gegen einen dunklen Hintergrund unter ständigem Kippen des Reagenzglases das Herunterfließen der Milch. Die Zeit bis zum Moment, in dem die anfänglich homogen herunterfließende Milch körnig auszuflocken beginnt, wird mit der Stoppuhr gemessen.

Alle benötigten Reagenzien, einschließlich des verwandten destillierten Wassers und der Reagenzgläser, werden im Wasserbad auf 37°C vorgewärmt.

Die Zeit bis zum Ausflocken der Milch wurde durch Variieren der zugesetzten Urinmenge zwischen 80 und 120 sec gewählt, da in diesem Bereich die Ablesungsgenauigkeit am größten ist (vergl. Abschnitt E I,2). Lag die Zeit bis zum Ausflocken der Milch bei Zusatz von 0.1 ccm aktivierten Urins zu 0.9 ccm Aqua dest. über 120 oder unter 80 sec, dann wurde die Bestimmung mit kleineren oder größeren Mengen aktivierten Urins wiederholt und soviel Aqua dest. hinzugegeben, daß die Gesamtmenge immer 1.0 ccm betrug. Die dabei benötigten Urinmengen lagen zwischen 0.01 und 0.4 ccm.

Alle von uns durchgeführten Bestimmungen sind Mittelwerte aus Doppelmessungen.

Das Endergebnis wird in "Uropepsin-Einheiten", die pro Stunde ausgeschieden werden, angegeben. Zu dieser Berechnung, die mit Hilfe einer Gleichung erfolgt, wurde auf Vorschlag von West, Ellis u. Scott (1952) als Einheit das 10-fache Volumen des aktivierten Urins definiert, das nach 100 sec die Ausflockung der Milch bewirkt. Dieser Einheit sollen 0.26 mg kristallisierten Pepsins entsprechen (West, Ellis u. Scott).

2. Mathematische Betrachtungen und experimentelle Sicherung der Berechnung der Uropepsinogen-Ausscheidung nach der "Milchmethode".

Zur Berechnung der stündlichen Ausscheidung des Harn-Pepsinogens dient eine Gleichung, die von West, Ellis u. Scott (1952) angegeben wurde. Die Autoren gehen jedoch nicht auf die Ableitung dieser Gleichung ein, auch haben sie bisher keine Angaben

über die Fehlerbreite der Methode gemacht. Von anderen Autoren, die diese Methode anwandten, wird ebenfalls die Fehlerbreite nicht diskutiert. Aussagen über unterschiedliche Resultate bei verschiedenen Urinen lassen sich aber nur dann machen, wenn die Größe des Fehlers, mit dem das Endresultat durch die Methode an sich behaftet ist, bekannt ist. Ein Vergleich mehrerer mit einer Methode gewonnenen Resultate ohne Kenntnis des methodischen Fehlers ist sinnlos.

Es besteht z.B. die Möglichkeit, daß die in der Literatur angegebenen individuellen Schwankungen der stündlichen Uropepsinogen-Ausscheidung bis zu 25 % in den Bereich der methodischen Fehlerbreite fallen und somit keine individuelle Ausscheidungsänderung darstellen.

Wir halten es daher für notwendig, die von West, Ellis u. Scott angegebene Gleichung zur Errechnung der ausgeschiedenen Uropepsin-Einheiten abzuleiten und anschließend eine genaue Fehlerbetrachtung anzustellen.

Die Reaktionszeit (t), gemessen vom Zusatz des Milchpuffers bis zum Beginn der Flockung, verhält sich annähernd umgekehrt proportional zu dem im Versuch verwandten Urinvolumen (v). Bei graphischer Darstellung ergibt sich eine Kurve, die einer Potenzfunktion entspricht (Abb. 1). Bei Verwendung logarithmischer Koordinatenteilung liegen die Punkte mit den Koordinaten (v) und (t) auf einer Geraden, die der Gleichung

$$\lg v = a \lg t + b \quad (1)$$

genügt. (Abb. 1).

Die Urine verschiedener Individuen bilden eine Schar paralleler Geraden, die den gleichen Anstieg (a) haben und sich nur durch die additive Konstante (b) unterscheiden (Tab. 1).

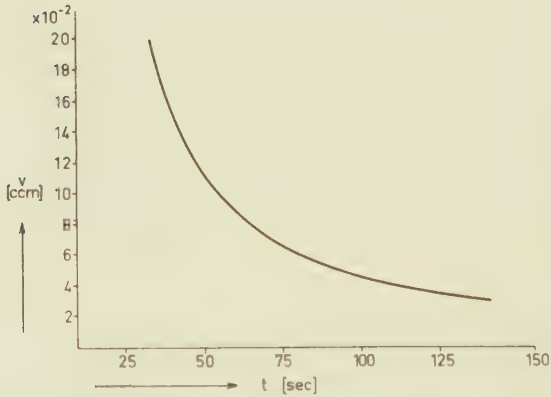
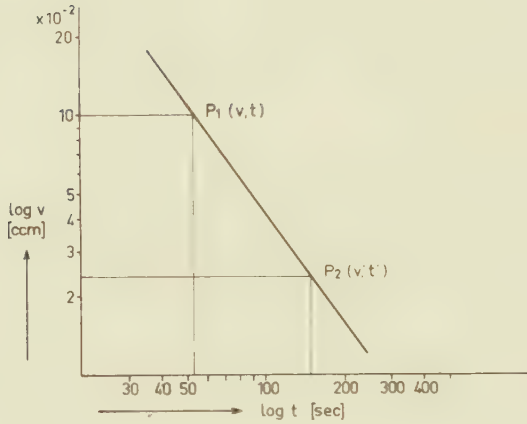


Abb. 1 Abhängigkeit der Reaktionszeit (t) von dem zur Bestimmung verwandten Unnvolumen (v). Darstellung bei logarithmischer und arithmetischer Koordinatenteilung

Zur Bestimmung des mittleren Anstieges (a) aller Geraden untersuchten wir 10 verschiedene Urine. Für einen jeden Urin wurden für zwei verschiedene Urinvolumina (v) und (v') die Reaktionszeiten (t) und (t') als Mittelwerte von jeweils 30 Einzelmessungen (Doppelbestimmungen) errechnet und damit die einem jeden Urin entsprechende Gerade durch 2 Punkte (P₁ und P₂) mit den Koordinaten (v, t) und (v', t') hinreichend genau festgelegt (Tab. 1).

Durch Differenzbildung folgt aus Gleichung (1):

$$\frac{\lg v_n - \lg v'_n}{\lg t_n - \lg t'_n} = a_n \quad (2)$$

(n = 1 - 10)

Mit dieser Gleichung lassen sich nun die Anstiege (a_n) der den 10 verschiedenen Urinen entsprechenden Geraden berechnen, und aus diesen Einzelwerten ergibt sich als Mittelwert der mittlere Anstieg (a).

Nach unseren Berechnungen in Tabelle 1 beträgt der mittlere Anstieg (a) - 1,38 ± 0,04.

West, Ellis u. Scott (1952) fanden dagegen für (a) einen Wert von - 1,32.

Für einen jeden Urin erfüllen somit verschiedene Urinvolumina (v) und die ihnen entsprechenden Reaktionszeiten (t) die Gleichung:

$$\lg v = - 1,38 \lg t + b \quad (3)$$

Für die "Uropepsin-Einheit" (E), die nach West, Ellis u. Scott als das 10-fache Volumen des aktivierten Urins definiert wird, das nach 100 sec die Ausflockung der Milch bewirkt, folgt aus Gleichung (3):

$$\lg \frac{E}{10} = - 1,38 \lg (100) + b \quad (4)$$

Urin Nr.	v [sec]	t [sec]	Δt [sec]	a [tg]	Δa [tg]
1	0.40	188.6	2.73	1.41	0.03
	0.10	183.7	5.83		
2	0.40	85.1	3.33	1.51	0.13
	0.15	163.1	4.27		
3	0.30	83.5	3.65	1.15	0.23
	0.20	125.9	4.25		
4	0.18	80.5	0.88	1.41	0.03
	0.10	122.0	5.72		
5	0.14	67.0	4.16	1.24	0.14
	0.06	133.0	3.24		
6	0.10	55.8	1.07	1.37	0.01
	0.04	109.0	1.64		
7	0.22	114.3	3.54	1.49	0.11
	0.13	162.8	5.29		
8	0.10	78.0	1.14	1.45	0.07
	0.05	125.7	2.86		
9	0.20	64.5	1.00	1.45	0.07
	0.10	104.0	1.00		
10	0.40	90.4	2.96	1.27	0.11
	0.20	156.3	3.27		
arithmetische Mittelwerte			3.09	1.38	0.04 ^{x)}

Tab. 1 : "t" ist der Mittelwert aus jeweils 30 Einzelbestimmungen,
 "Δt" die mittlere quadratische Streuung. "a" stellt den Anstieg
 der Geraden dar, der nach Gleichung (2) errechnet wurde, und
 "Δa" die mittlere quadratische Streuung.

^{x)} mittlere Streuung des mittleren Anstieges (a) nach der Gleichung

$$\Delta a = \frac{1}{n} \sqrt{\sum \Delta a^2}$$
 (D'Ans u. E. Lax (1949)).

Aus Gleichung (3) und (4) folgt durch Differenzbildung für die im Urinvolumen (v) enthaltenen "Uropepsin-Einheiten":

$$E = 10 \ v \left(\frac{v}{100} \right) \quad 1.38 \quad (5)$$

Die Uropepsin-Einheiten (A), die in dem innerhalb einer bestimmten Zeit ausgeschiedenen Urinvolumen (V) enthalten sind, errechnen sich aus der Gleichung:

$$A = \frac{V}{E} \quad (6)$$

Für die innerhalb einer Stunde ausgeschiedenen Uropepsin-Einheiten (U) folgt somit die Gleichung:

$$U = \frac{V}{v \ h \ 10} \left(\frac{100}{t} \right) \quad 1.38 \quad (7)$$

Wir verwandten für unsere Bestimmungen nur 24-Stunden-Urinnengen, so daß in Gleichung (7) für das Volumen (V) die gesamte Tagesurinmenge und für (h) der Wert 24 einzusetzen ist. (v) entspricht dem zur Bestimmung verwandten Urinvolumen und (t) der in Sekunden gemessenen Reaktionszeit.

3. Abschätzung des methodischen Fehlers

In keiner Mitteilung über Uropepsinogen-Bestimmungen, die nach der "Milchmethode" durchgeführt wurden, finden sich Angaben über die Größe des methodischen Fehlers. Auch die Urheber selbst (West, Ellis u. Scott) haben über die Größe des Fehlers ihrer Methode bisher nicht berichtet. Wir halten es daher für notwendig, eine genaue Abschätzung desselben vorzunehmen.

Die Zahl der stündlich ausgeschiedenen Uropepsin-Einheiten, die bei dieser Methode mit Hilfe einer Gleichung (Gleichung (7)) errechnet werden müssen, wird von mehreren veränderlichen Faktoren bestimmt,

die alle mit Fehlern behaftet sind. Das Endresultat wird somit ebenfalls eine von der Größe der Einzelfehler abhängige Ungenauigkeit aufweisen.

Der Fehler bei der Lösung einer Gleichung mit mehreren Veränderlichen, der durch die Ungenauigkeit einer Variablen verursacht wird, kann durch Bildung des Differentialquotienten 1. Ordnung berechnet werden. Die übrigen veränderlichen Größen werden dabei konstant gehalten.

Aus Gleichung (7) folgt nach Differentiation für den relativen Fehler bei der Berechnung der stündlich ausgeschiedenen Uropepsin-Einheiten ($\frac{\Delta U}{U}$), der jeweils durch die Ungenauigkeit der verschiedenen veränderlichen Größen (t), (h), (v) und (V) verursacht wird:

$$\frac{\Delta U}{U} = \pm \frac{\Delta t}{t} = \pm \frac{\Delta h}{h} = \pm \frac{\Delta v}{v} = \pm \frac{\Delta V}{V} \quad (8)$$

Die gesamte Fehlerbreite des Endresultates ist gleich der Summe der Einzelfehler, da die ~~einzelnen~~ Veränderlichen bei der Berechnung des Endresultates in Gleichung (7) als Faktoren erscheinen.

$$\frac{\Delta U}{U} = \pm 1.38 \frac{\Delta t}{t} \pm \frac{\Delta h}{h} \pm \frac{\Delta v}{v} \pm \frac{\Delta V}{V} \quad (9)$$

Die Fehler, die bei Bestimmung der Reaktionszeit (t) mit der Stoppuhr gemacht werden, werden mit wachsender Reaktionszeit größer. Aus Tab. 1 läßt sich berechnen, daß die Ablesungsgenauigkeit bei einer Reaktionszeit zwischen 55.8 und 114.3 sec ± 2.26 sec beträgt und auf ± 4.34 sec ansteigt, wenn die Reaktionszeit zwischen 122 und 183,7 sec liegt.

Bei unseren Untersuchungen waren wir immer bemüht, das zur Bestimmung verwandte Urinvolumen (v) so zu wählen, daß die Reaktionszeit (t) 80 bis 120 sec betrug. In Gleichung (9) muß daher für Δt 2.5 ein-

gesetzt werden. Die Ungenauigkeit beim Abmessen und der Verlust beim Hinzufügen des Urinvolumens (v) zum Ansatz, von dem die Reaktionszeit (t) abhängt, beträgt schätzungsweise $\pm 5\%$. Beim Sammeln des Tagesurins auf den Stationen einer Klinik wird die gewünschte Zeitspanne von 24 Stunden nicht immer eingehalten. Abweichungen bis zu 2% müssen nach unseren Erfahrungen berücksichtigt werden. Der beim Sammeln der 24-Stunden-Urinmenge auftretende Verlust durch Verdunstung und bei der Defäkation erreicht im allgemeinen einen Wert von max. 10% . Nach Einsetzen dieser Einzelfehler in Gleichung (9) ergibt sich für das Endresultat eine methodische Fehlerbreite von max. $\pm 20\%$, d.h., die Zahl der mit Hilfe von Gleichung (7) errechneten Uropepsin-Einheiten, die innerhalb einer Stunde ausgeschieden werden, kann im Einzelfall um 20% höher oder niedriger liegen.

Aus der Fehlerbetrachtung geht hervor:

1. Tägliche Schwankungen der Uropepsinogen-Ausscheidung bis zu 20% können in den methodischen Fehlerbereich fallen und sind nicht für Änderungen der individuellen Ausscheidung beweisend.
2. Die genaue individuelle Ausscheidung kann nur durch Untersuchung mehrerer Tagesurinproben bestimmt werden.
3. Ein Vergleich der Ausscheidung von Uropepsinogen zwischen verschiedenen Individuen ist nur mit Mittelwerten möglich, die durch Bestimmung mehrerer Tagesurinproben gewonnen worden sind.

4. Der Einfluß der Reaktionstemperatur auf die Berechnung der Uropepsinogen-Ausscheidung.

Alle enzymatischen Reaktionen sind in hohem Maße temperaturabhängig. Zur Bestimmung des Temperatureinflusses auf die katalytische Umwandlung von

Kaseinogen in Kasein, auf der die Berechnung der uropeptischen Aktivität bei der "Milchmethode" beruht, führten wir Messungen in einem Wasserbad bei 35, 37 und 39°C durch. Wir verwandten 0.1 und 0.2 ccm eines Urins zur Bestimmung der Reaktionszeit und stoppten bei jeweils 20 Versuchsansätzen die Zeit bis zum Eintreten der Flockung bei den verschiedenen Temperaturen. Die Mittelwerte sind in Tab. 2 wiedergegeben. Aus ihr ist zu entnehmen, daß bei 35° C die Milch wesentlich langsamer ausflockt als bei 37° C. Die Verlängerung der Reaktionszeit (t) beträgt ungefähr 14 %. Bei 39° C ist die Reaktionszeit (t) gegenüber 37° C dagegen um ungefähr 11 % verkürzt.

Bei der Berechnung der Uropepsinogen-Ausscheidung nach Gleichung (7) wirkt sich somit eine Änderung der Temperatur des Wasserbades sehr wesentlich aus. Die methodische Fehlerbreite steigt bei Temperaturschwankungen des Wasserbades um $\pm 1^{\circ}$ C auf 30 %, wie durch Berechnung nach Gleichung (9) zu ersehen ist.

Wir haben daher alle Bestimmungen in einem Thermostaten durchgeführt und alle Reagenzien, einschließlich der im Versuch verwandten Reagenzgläser, vor Ausführung der Bestimmung auf 37° C erwärmt. Die in der Literatur mitgeteilten Untersuchungsergebnisse über Uropepsinogen-Bestimmungen, die in einem Wasserbade mit größeren Temperaturschwankungen (z.B. Temperaturregelung durch offene Gasflamme!) gewonnen worden sind, können daher einen erheblichen methodischen Fehler aufweisen und den Wert der gezogenen Schlußfolgerungen bedeutend einschränken.

Reaktionstempe- ratur [°C]	v [ccm]	t [sec]
35	0.1	170
	0.2	103
37	0.1	149
	0.2	90
39	0.1	132
	0.2	80

Tab. 2 : Abhängigkeit der Reaktionszeit (t) von der Reaktions-
temperatur (Temperatur des Wasserbades).

t = Mittelwerte aus 20 Einzelbestimmungen.

II. Ergebnisse der klinisch-experimentellen Untersuchungen.

1. Die normale Uropepsinogen-Ausscheidung.

Aufgrund der Ergebnisse unserer Untersuchungen über die Fehlerbreite wurden zur Bestimmung der Uropepsinogen-Ausscheidung nur 24-Stunden Urinmengen verwandt und der Harn an mehr als 10 aufeinanderfolgenden Tagen untersucht. Nur diese Versuchsanordnung garantiert - wie unsere Berechnungen zeigen - einen brauchbaren Mittelwert.

Die Bestimmung unseres Normalwertes erfolgte an 15 erwachsenen Personen beiderlei Geschlechts im Alter von 18 bis 74 Jahren, die unter normalen Kostgewohnheiten lebten, berufstätig waren oder wegen unbedeutender subjektiver Beschwerden zur Durchuntersuchung in die Klinik eingewiesen worden waren, objektiv aber keinen wesentlichen krankhaften Befund boten. In Tab. 3 sind die individuellen Normalwerte, die Zahl der untersuchten Tages-Urinproben und die berechneten mittleren quadratischen Streuungen wiedergegeben. Die Mittelwerte von 10 bis 48 aufeinanderfolgenden Tagesurinproben liegen zwischen 3 und 43 Einheiten/h. Bei der Mehrzahl ist die mittlere quadratische Streuung relativ gering und fällt in die methodische Fehlerbreite von 20 %. Nur bei einigen Versuchspersonen fanden sich sehr unterschiedliche tägliche Ausscheidungen mit einer Streuung bis 44 %, ohne daß für diese besondere äußere Einflüsse erkennbar waren, oder sich eine andere Erklärung anbot. In Abb. 2 sind die täglichen Uropepsinogenwerte von zwei gesunden Versuchspersonen über eine Zeitspanne von 10 bis 16 Tagen wiedergegeben. Kurve 2a zeigt ein relativ konstantes tägliches Ausscheidungsniveau bei sehr unterschiedlichen Urinvolumina. Bei der Versuchsperson A.Z. (Kurve 2b) ist der Kurvenverlauf sehr bewegt, dagegen die Schwankungen der täglichen

Nr.	Name	Alter	indiv. Mittel- wert [U.P.-E/h]	mittlere quadrat. Abweichung [U.P.-E/h]	prozent. Abweichung [%]	Zahl der untersuchten Urinproben
1	W.K. ♂	18	5	2	40	48
2	A.Z. ♂	22	29	7	24	16
3	L.D. ♀	28	8	1	12	13
4	A.J. ♀	59	20	5	25	24
5	K.F. ♂	32	20	6	30	11
6	M.P. ♀	15	38	7	13	10
7	D.S. ♀	60	13	2	15	14
8	G.K. ♀	28	21	2	10	10
9	L.H. ♀	40	9	2	22	11
10	P.N. ♂	44	9	4	44	20
11	M.M. ♀	74	3	1	33	10
12	R.R. ♂	25	10	1	10	12
13	I.M. ♀	27	43	5	12	10
14	F.S. ♂	41	19	2	10	12
15	H.M. ♀	59	21	1	5	10
Mittelwerte			19	4	21	

Tab. 3 : Ausscheidung von Uropepsinogen bei gesunden Kontrollpersonen.

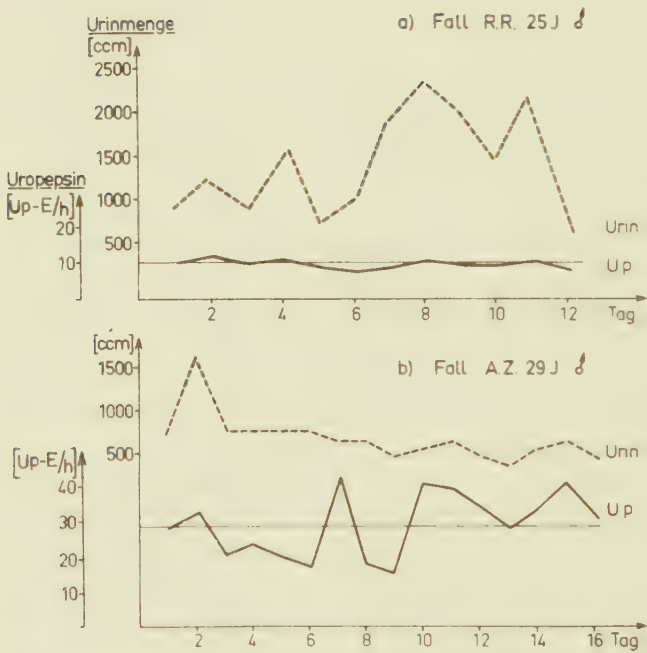


Abb 2

Tägliche Uropesin- und Harnausscheidung bei gesunden Versuchspersonen

Fall Z.W. 18 J ♀

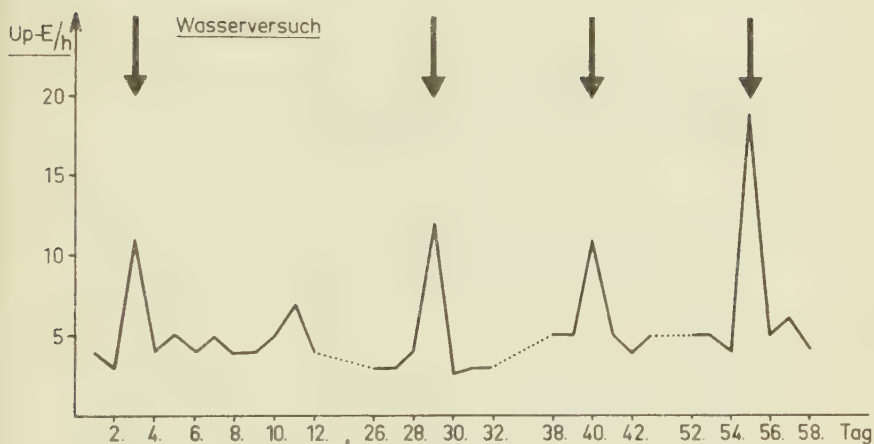


Abb. 3 Steigerung der Uropepsin-Ausscheidung beim Wasserversuch mit 1500 ccm Flüssigkeitszufuhr.

Urinmenge sehr gering.

Bei allen Versuchspersonen fanden sich zwischen der Höhe der Uropepsinogen-Ausscheidung und der Harnmenge keine eindeutigen Beziehungen. Auch hatte bei der Mehrzahl der untersuchten Personen eine große Diurese im Wasserversuch keinen Einfluß auf die Fermentausscheidung im Harn. Nur bei einer von 8 Versuchspersonen beobachteten wir bei einer Flüssigkeitszufuhr von 1 500 ccm im Wasserversuch mit entsprechender Diuresesteigerung eine eindeutige und reproduzierbare Steigerung der Uropepsinogen-Ausscheidung (Abb. 3).

2. Die Uropepsinogen-Ausscheidung bei perniziöser Anämie und bei der paroxysmalen nächtlichen Hämoglobinurie (Marchiafava-Micheli).

Bei drei Patienten, die an einer perniziösen Anämie litten, wurde der Harn auf den Gehalt an Uropepsinogen über eine längere Zeit untersucht. Alle drei Kranke hatten eine histaminrefraktäre Anacidität und die Diagnose war bei zwei von ihnen bereits vor mehreren Jahren durch hämatologische Untersuchungen gesichert und die Patienten entsprechend behandelt worden. Bei einem lag der Beginn der Erkrankung jedoch erst wenige Monate zurück, und der Patient wurde unbehandelt in unsere Klinik aufgenommen. Im Urin ließ sich mit der von uns verwandten Bestimmungsmethode bei allen drei Kranken kein Uropepsinogen nachweisen. Der Uropepsinogentest blieb bei der Neuerkrankung auch nach entsprechender Behandlung und Normalisierung des Blutbildes negativ.

Eine Patientin konnte von uns beobachtet werden, die an einer paroxysmalen nächtlichen Hämoglobinurie erkrankt war. Auch bei ihr verlief der Uropepsinogen-

test negativ. Die Krankengeschichte dieses Falles geben wir im Folgenden wieder:

A.D., 56 Jahre, ♀

Familienanamnese: o.B.

Eigenanamnese: Früher immer gesund. Wegen einer rezidivierenden Anämie seit 1947 Behandlung mit Eisen und Leberspritzen, gelegentlich Bluttransfusionen. Trotzdem immer wieder Ausbildung einer hochgradigen Blutarmut innerhalb weniger Tage mit Verschlechterung des Allgemeinbefindens und gleichzeitig sehr dunkler Verfärbung des Nachturins. Bei schwerem Krankheitsgefühl blieb der Urin auch am Tage dunkel.

Seit einigen Jahren Substitutionstherapie wegen fehlender Magensäure.

Aufnahme in unsere Klinik am 13.8.54 wegen erneuter Anämie, schwerem Krankheitsgefühl mit Schwindelzuständen und tiefdunkler Verfärbung des Urins. Blutfarbstoff 35%, Erythrozyten 1.49 Mill., Reticulozyten 167 ‰. Im späten Nacht- und Morgenurin Hämoglobin positiv. Durch mehrere Hämolyseuntersuchungen konnte die Diagnose "paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie" gesichert werden. Außer einer histaminrefraktären Anacidität und einer Myocardschädigung ergab die eingehende klinische Durchuntersuchung keinen weiteren krankhaften Befund.

Die Uropepsinogenbestimmung im Harn verlief negativ. Auch bei wiederholten Kontrollen während mehrerer stationärer Behandlungen im folgenden Jahr konnte im Urin der Patientin kein Uropepsinogen nachgewiesen werden.

3. Uropepsinogen-Ausscheidung bei histaminrefraktärer Anacidität.

In Tab. 4 sind die stündlich ausgeschiedenen Uropepsinogenwerte von 7 Kranken wiedergegeben, bei denen sich eine histaminrefraktäre Anacidität fand. Die Untersuchungen wurden ebenfalls an Urinproben von 24 Stunden durchgeführt. Bei 4 der Kranken erfolgte die Aufnahme in unsere Klinik wegen einer achylischen Chloranämie, 2 von ihnen wurden außerdem wegen degenerativer Skelettveränderungen bei Osteoporose behandelt und bei einer bestand eine Cholecystitis. Die Uropepsinogenbestimmung erfolgte

Nr.	Name	Alter	indiv. Mittel- wert [U.P.-E/h]	mittlere quadrat. Abweichung [U.P.-E/h]	prozent. Abweichung [%]	Zahl der untersuchten Urinproben
1	E.P. ♀	34	100	9	9	10
2	P.G. ♂	51	7	2	29	10
3	H.W. ♀	38	13	2	15	10
4	I.S. ♀	61	6	2	33	45
5	F.K. ♀	49	2	0.5	25	54
6	W.L. ♀	79	11	2	18	24
7	E.N. ♀	71	6	1.5	25	10

Tab. 4 : Ausscheidung von Uropepsinogen bei Patienten mit histaminrefraktärer Anazidität.

bei dieser nach Abklingen der entzündlichen Erscheinungen.

Bei 6 Kranken lagen die Mittelwerte der Uropepsinogen-Ausscheidung innerhalb des von uns gefundenen Normalbereiches. Bei der Patientin E.P., 34 Jahre, betrug die stündliche Ausscheidung bei Untersuchung von 10 aufeinanderfolgenden Tagesurinproben dagegen 100 ± 9 Einheiten.

4. Uropepsinogen-Ausscheidung bei Ulcus ventriculi, Ulcus duodeni und nach Magenresektion.

Bei drei Patienten, bei denen klinisch und röntgenologisch ein Magen- oder Zwölffingerdarmgeschwür nachgewiesen worden war, wurde während der stationären Behandlung wiederholt die Uropepsinogen-Ausscheidung in 24-Stunden-Urinproben bestimmt.

Der größte Wert mit 81 ± 14 Uropepsin-Einheiten/h fand sich bei einer Patientin (A.K., 48 Jahre, ♀), die seit sieben Jahren unter Magenbeschwerden litt und bei der bereits vor 4 Jahren röntgenologisch ein Ulcus duodeni nachgewiesen und behandelt worden war. Bei der Aufnahme in die Klinik fand sich sowohl am Magen im Bereich der kleinen Kurvatur als auch am Duodenum röntgenologisch ein Ulcus. Im Verlauf einer 5-monatigen stationären Behandlung schwanden die subjektiven Beschwerden und die Ulcera heilten ab. Die Uropepsinogen-Ausscheidung an 20 verschiedenen Tagen des Krankenhausaufenthaltes zeigte keine wesentliche Änderung im Verlaufe der Behandlung, auch bestand keine Korrelation zwischen der beobachteten Streuung von 17 % und den therapeutischen und diagnostischen Maßnahmen sowie den am Anfang der Behandlung bestehenden, teilweise sehr starken Magenschmerzen.

Nr.	Name	Alter	Diagnose	indiv. Mittel- wert [U.P.-E/n]	prozent. Abweichung [%]	Zahl der untersuchten Urinproben
1	A.K. ♀	48	Ulcus ventriculi et duodeni	81	17	30
2	A.B. o	45	Ulcus ventriculi	43	9	10
3	H.K. o	22	Ulcus duodeni	60	15	10
4	P.G. o	50	Magenresektion nach Billroth II	7	28	10
5	F.K. ♀	49	Magenresektion nach Billroth II	2	20	45

Tab. 5 : Ausscheidung von Uropepsinogen bei Ulcus ventriculi, Ulcus duodeni und nach Magenresektion (Billroth II).

Bei den beiden anderen Fällen handelte es sich um männliche Patienten. In einem Fall (Patient A.B., 45 Jahre) bestanden die subjektiven Beschwerden bereits seit 5 Jahren. Wegen eines röntgenologisch gesicherten penetrierenden Magenulcus an der Hinterwand erfolgte die Aufnahme in die Klinik. Die Uropepsinogen-Ausscheidung an 10 verschiedenen Tagen des 8-wöchigen Klinikaufenthaltes betrug 43 E/h bei einer Streuung von 9 % und zeigte ebenfalls keine Beziehung zum Krankheitsverlauf.

Bei dem Patienten H.K., 22 Jahre, war vier Monate vor der Aufnahme in die Klinik ein Ulcus duodeni festgestellt worden. Wegen anhaltender Nüchternschmerzen, die bereits seit einem Jahr bestanden, wurde eine klinische Behandlung durchgeführt. Die mittlere Uropepsinogen-Ausscheidung in 10 Tagesurinproben betrug 60 ± 9 E/h.

Bei zwei Kranken mit Magenresektion nach Billroth II wurden sehr niedrige Uropepsinogenwerte gemessen.

1. Fall: P.G., 51 Jahre, ♂. Magenresektion vor 17 Jahren nach Perforation eines Magenulcus. Danach immer beschwerdefrei. Die Uropepsinogen-Ausscheidung betrug 7 ± 2 E/h (Zahl der untersuchten Urinproben 10).

2. Fall: F.K., 49 Jahre, ♀. Von 1932 bis 1940 jährlich Ulcuskuren. 1940 Magenresektion nach Billroth II wegen Perforation eines Magenulcus. Seitdem beschwerdefrei. Uropepsinogen-Ausscheidung: 2 ± 0.5 E/h (Zahl der untersuchten Urinproben 45).

5. Uropepsinogen-Ausscheidung bei Lebererkrankungen.

In dieser Untersuchungsgruppe (Tab. 6) sind die Uropepsinogenwerte zusammengefaßt, die bei 4 Kranken mit Hepatitis und 3 Kranken mit Lebercirrhose

Nr.	Name	Alter	Diagnose	Eiweiss- labilitäts- proben	indiv. Mittel- wert [U.P.-E/h]	prozent. Abweichung [%]	Zahl der untersucht- en Proben
1	E.V. ♀	29	Hepatitis	negativ	10	38	40
2	E.G. ♀	19	Hepatitis	negativ	13	21	25
3	K.E. ♀	50	Hepatitis	negativ	15	25	28
4	I.B. ♀	65	Hepatitis	patholog.	12	32	22
5	H.B. ♀	60	Leberzirrhose	patholog.	0.7 - 1.2	-	10
6	K.E. ♀	41	Leberzirrhose	patholog.	27	-	10
7	A.B. ♀	67	Leberzirrhose	patholog.	27	-	10

Tab. 7 : Ausscheidung von Ur. o. Bilirubin bei Lebererkrankungen.

gefunden wurden. Bei den Patienten 1,2,3 ließen die mehrfach durchgeführten Eiweißlabilitätsproben bei deutlichem Ikterus keine Störungen erkennen. Der Bilirubinspiegel im Serum, der anfänglich 28.4, 10.8 und 16.9 mg% betrug, normalisierte sich im Verlauf der mehrwöchigen Behandlung und die Leberschwellung, die bei allen nachweisbar war, bildete sich zurück. Die ausgeschiedenen Uropepsin-Einheiten/h (16, 13 und 53 E/h), die während des Klinikaufenthaltes wiederholt an Tagesurinproben bestimmt wurden, standen zum Verlauf der Erkrankung in keiner Beziehung. Bei der Patientin N.D. (Tab. 6, Nr. 3), die zur Einstellung eines mittelschweren Diabetes mellitus in der Klinik lag, entwickelte sich während des Beobachtungszeitraumes eine Hepatitis. Auch in diesem Falle änderte sich mit Beginn der Erkrankung die Uropepsinogen-Ausscheidung nicht.

Bei der in Tab. 6 unter Nr. 4 aufgeführten Kranken war jedoch ein deutlicher Anstieg der Uropepsinogen-Ausscheidung mit Besserung des Krankheitsbildes nachweisbar. In den ersten 10 Tagen betrug der Mittelwert 6 E/h und in den letzten 10 Tagen der klinischen Beobachtung 20 E/h. In diesem Falle waren die Eiweißlabilitätsproben am Anfang der Erkrankung pathologisch verändert. Während sie sich normalisierten, stieg die Uropepsinogen-Ausscheidung langsam an.

Die 3 Kranken mit Lebercirrhose hatten stark pathologische Eiweißlabilitätsproben und bei der Patientin A.B. (Tab. 6, Nr. 7) bestand ein Ascites, der mehrfach punktiert werden mußte. Bei den beiden anderen Fällen war nur eine geringe portale Hypertension nachweisbar. In einem Fall lagen die Uropepsinwerte zwischen 0.5 und 1.2 E/h (Fall Nr. 5), bei den beiden anderen Patienten betrugen sie 19 und 27 E/h.

6. Uropepsinogen-Ausscheidung bei endokrinen Erkrankungen.

Die folgende Gruppe umfaßt die Ausscheidung von Uropepsinogen bei Morbus Addison, Morbus Cushing, bei adrenogenitalem Syndrom, Hirsutismus und Hypogonadismus. Die Ergebnisse sind in Tab. 7 zusammengefaßt.

Bei der Patientin E.H. (Fall Nr. 1) entwickelte sich im Verlauf eines Jahres ein Morbus Addison. Bei der Aufnahme in die Klinik im April 1953 bestand eine sehr dunkle Hautpigmentierung, schwarze Pigmentierung der Zunge und der Wangenschleimhaut und eine Adynamie. Bei der Durchuntersuchung fanden wir außerdem: Anämie (Hb 67 %), Hypotonie (90/60 mm Hg), Nüchternblutzuckerwerte 55 - 65 mg%, Kalium i.S. 19.6 mg%, im Elektroencephalogramm dysrhythmisches Hirnstrombild, orthostatische Dysregulation bei der Kreislaufuntersuchung, 17-Ketosteroidausscheidung 1 - 3 mg.

Die Uropepsinogen-Ausscheidung an 22 aufeinanderfolgenden Tagen betrug durchschnittlich 4 E/h (Streuung 25 %). Unter der Behandlung mit täglich 3 mg Cortison, hohen Dosen Vitamin C, Kochsalzzulagen und kaliumarmer Kost trat eine deutliche klinische Besserung ein. Die Adynamie verschwand, die Pigmentierungen gingen zurück, der Appetit nahm zu und die Störungen der Kreislaufregulation waren nicht mehr nachweisbar. Die Uropepsinogen-Ausscheidung in den letzten 10 Tagen der insgesamt 45-tägigen Krankenhausbehandlung änderte sich jedoch nicht wesentlich. Sie betrug in diesem Zeitraum 6 E/h bei einer Streuung von ± 17 %.

Bei der Patientin A.A. (Fall Nr. 2) lag der Beginn der Erkrankung bereits 5 Jahre zurück. Sie war 1951 und 1952 wegen eines Morbus Addison in unserer Klinik stationär behandelt worden und stand seitdem unter ständiger ärztlicher Überwachung. Die Behandlung

erfolgte mit kaliumarmer, kochsalzreicher Kost, Vitamin C, Cortiron und Cortison. Vier Wochen vor der erneuten stationären Aufnahme am 13.5.1953 war eine Verschlechterung des Allgemeinbefindens eingetreten mit Appetitlosigkeit, allgemeiner Abgeschlagenheit und Kraftlosigkeit. Die Patientin bot bei der Aufnahme das Vollbild eines Morbus Addison mit einer 17-Keto-Steroidausscheidung zwischen 0.9 und 1.1 mg. Die mittlere Uropepsinogen-Ausscheidung, errechnet aus der Bestimmung von 20 aufeinanderfolgenden 24-Stunden-Urinproben, betrug 4E/h (Streuung $\pm 20\%$).

Bei der Patientin J.M. (Fall Nr. 3) handelte es sich um ein Cushing-Rezidiv. Die Krankheit hatte sich seit 1948 entwickelt. Nach Entfernung einer Nebenniere und Hypophysenbestrahlung trat 1950 eine deutliche Besserung ein, die bis 1953 anhielt. In der Folge entwickelte sich jedoch eine typische Stammfettsucht und ein Vollmondgesicht. Die Striae, der Hirsutismus und eine Hypertonie bildeten sich wieder aus und röntgenologisch war eine Osteoporose nachweisbar, so daß die Kranke am 14.9.54 erneut in unserer Klinik aufgenommen wurde. Hier fanden sich außerdem Nierensteine im rechten Nierenbecken. Die Gesamtcorticoide waren mit 14 - 17.9 mg deutlich erhöht, die 17-Keto-Steroide normal (9.4 bis 7.6 mg). Die Uropepsinogen-Ausscheidung betrug 22 E/h (Zahl der Untersuchungen 28, Streuung $\pm 23\%$).

Bei der Patientin L.D. (Fall Nr. 4) entwickelte sich im Verlauf der letzten 7 Jahre ein Hirsutismus mit ausgeprägtem virilen Haarkleid. Das Wachstum des Schnurr- und Kinnbartes war so stark, daß sich die Patientin täglich rasieren mußte. Die klinische Durchuntersuchung vom 20.4. bis 30.6.53 ergab keinen pathologischen Befund, insbesondere ließen sich keine innersekretorischen Störungen

nachweisen. Die 17-Keto-Steroid- und Corticoid-Ausscheidung war normal. Störungen der Menstruation waren bislang nicht aufgetreten. Die mittlere Uropepsinogen-Ausscheidung an 15 aufeinanderfolgenden Tagen betrug 8 E/h (Streuung $\pm 12\%$).

Die Patientin A.St. (Fall Nr. 5) litt an einem adrenogenitalen Syndrom. Seit ungefähr zwei Jahren waren im Zusammenhang mit Periodenstörungen eine zunehmende Körperbehaarung mit Bartwuchs sowie eine Gewichtszunahme aufgetreten. Bei der klinischen Untersuchung in der Zeit vom 19.10. bis 27.11.54 fand sich eine deutliche Hypertrichosis der Extremitäten, des Stammes, der Mammæ sowie ein starker Bartwuchs. Der Blutdruck und die Blutzuckernüchternwerte waren normal. An der Hypophyse und den Nebennieren konnten röntgenologisch keine krankhaften Veränderungen nachgewiesen werden. Die 17-Keto-Steroide waren mit 19 bis 21 mg und die Gesamt-Corticoides mit 12.2 mg deutlich erhöht. Die Uropepsinogen-Ausscheidung lag an 18 aufeinanderfolgenden Tagen zwischen 1 und 2 Einheiten in der Stunde.

Bei dem Patienten E.M. (Fall Nr. 6) lag ein Hypogonadismus mit sehr kleinen Testis, unterentwickeltem Penis, femininer Behaarung und fehlendem Bartwuchs ohne Gynäkomastie vor. Libido und Potenz waren seit 5 Jahren völlig erloschen, die Stimme war höher geworden, und der Patient hatte sich nicht mehr zu rasieren brauchen. Die 17-Keto-Steroid-Ausscheidung war normal und das Gonadotropin im Harn nicht erhöht. Unter der Behandlung mit Chorionan trat während der klinischen Beobachtung im November/Dezember 1954 eine spontane Peniserektion auf. Der weitere Krankheitsverlauf ist uns nicht bekannt. Der Mittelwert der Uropepsinogen-Ausscheidung von 32 Einzelbestimmungen betrug 7 E/h $\pm 25\%$. Eine

Nr.	Name	Alter	Diagnose	indiv. Mittel- wert [U.P.-E/h]	prozent. Abweichung [%]	Zahl der untersuchten Urinproben
1	E.H. ♀	34	Morb. Addison	4	25	22
2	A.A. ♀	23	Morb. Addison	4	22	20
3	J.W. ♀	27	Morb. Cushing	22	23	28
4	L.D. ♀	28	Hirsutismus	8	12	15
5	A.St. ♀	28	adrenogenital. Syndrom	1 - 2	-	18
6	E.M. ♂	33	Hypogonadismus	7	25	32

Tab. 7 : Ausscheidung von Uropepsinogen bei endokrinen Erkrankungen.

Änderung der Ausscheidung durch Chorioman-Injektionen konnte nicht beobachtet werden.

7. Verhalten der Uropepsinogen-Ausscheidung unter der Behandlung mit ACTH, Cortison, Hydrocortison und nach Hypophysenimplantation.

Die Behandlung mit ACTH oder Cortison führte zu einer bedeutenden Zunahme der Ausscheidung von Uropepsinogen. In Abb. 4 sind einige unserer Beobachtungen graphisch dargestellt.

Die Patientin M.D., 54 Jahre (Abb. 4a), die an einer chronisch idiopathischen Thrombozytopenie (Morbus Werlhof) litt, wurde sowohl mit ACTH als auch mit Cortison behandelt. Unter der täglichen Injektion von 4×10 mg ACTH über eine Zeitspanne von 23 Tagen betrug die mittlere Uropepsinogenausscheidung 32 ± 5 E/h. Sie fiel nach Absetzen des Medikamentes innerhalb weniger Tage auf einen Mittelwert von 17 ± 2.5 E/h ab (Zahl der untersuchten Tagesurinproben 20). Als die Patientin 3 Monate später mit Schleimhautblutungen erneut zur Aufnahme kam (April 1955), wurde sie mit 100 mg Cortison täglich behandelt. Am dritten Tage der Cortison-Therapie betrug die Uropepsinogen-Ausscheidung bereits 55 E/h und erreichte am 11. Behandlungstage 104 E/h. Mit Verringerung der Cortisondosis nach 15 Tagen auf 75 mg und nach weiteren 2 Tagen auf 25 mg täglich fiel die Uropepsinogen-Ausscheidung prompt bis auf 41 E/h ab. Bezogen auf die Ausscheidung von 17 E/h während der Zeit, in der keine Hormonbehandlung durchgeführt wurde, betrug somit der Anstieg unter ACTH 100 bis 150 % und unter Cortison maximal 600 %.

Bei der Patientin E.W., 25 Jahre, ♀, die wegen einer chronischen Polyarthrititis mit täglich 200 mg Cortison behandelt wurde, stieg die Ausscheidung von

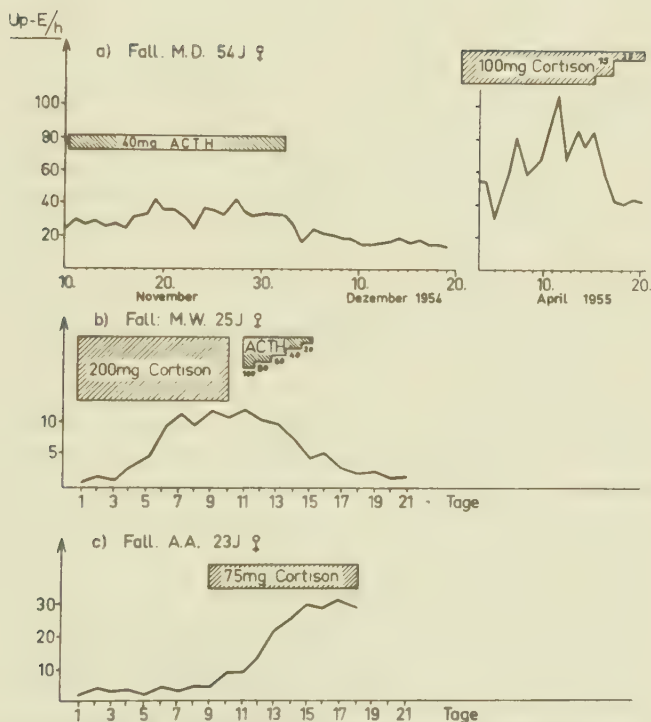


Abb 4 Verhalten der Ausscheidung des Uropepsins unter der Behandlung mit ACTH und Cortison

Uropepsinogen innerhalb von 7 Tagen von 2 - 3 Einheiten in der Stunde auf maximal 13 Einheiten an und fiel nach Absetzen des Medikamentes innerhalb von 8 Tagen langsam auf den Ausgangswert ab, nachdem sofort im Anschluß an die Cortison-Behandlung zur Stimulierung der Nebennierenrindenfunktion über 4 Tage ACTH in absteigender Dosierung gegeben worden war. Der Anstieg der Uropepsinogen-Ausscheidung erreichte in diesem Falle ungefähr 500 % (Abb. 4b).

Die größte Steigerung der Uropepsinogen-Ausscheidung beobachteten wir unter relativ kleiner Cortison-Dosis (75 mg täglich) bei der Patientin A.A. (23 Jahre, ♀), die sich wegen eines Morbus Addison in unserer stationären Behandlung befand und über die wir bereits im vorhergehenden Abschnitt berichtet haben. Innerhalb von 6 Tagen stieg die Uropepsinogen-Ausscheidung von 4 E/h auf 30 E/h an und erfuhr damit eine Steigerung um 850 % (Abb. 4c).

Nach wiederholter intraartikulärer Hydrocortison-Injektion von jeweils 50 mg bei einer Patientin mit primär chronischer Polyarthrititis (Patient M.E., 19 Jahre, ♀) veränderte sich die Uropepsinogen-Ausscheidung nicht und lag im Beobachtungszeitraum von 20 Tagen bei 13 E/h $\pm$ 10 %.

Die Implantation von zwei Kalbshypophysen bei einer Patientin mit Anorexia nervosa (Patient E.G., 23 Jahre, ♀) und bei dem Patienten E.M. (33 Jahre, ♂), bei dem ein Hypogonadismus bestand und über den wir ebenfalls bereits berichtet haben (vgl. Tab. 7), bewirkte keine Änderung der Ausscheidung von Uropepsinogen. Im 1. Fall betrug die mittlere Ausscheidung 28 E/h $\pm$ 21 % (Zahl der untersuchten Urinproben 33), im 2. Fall 7 E/h $\pm$ 25 % (vgl. auch Tab. 7).

F. Besprechung

Die zahlreichen Untersuchungen über Uropepsin, die seit der Entdeckung dieses Harnfermentes durch Brücke (1861) unter verschiedenen Fragestellungen durchgeführt wurden, zeigen, daß die proteolytische Wirkung des Harns mit der Magenfermentfunktion innig verbunden ist. Das Proenzym "Pepsinogen" wird in der Magenschleimhaut gebildet und nicht nur in das Magenlumen, sondern auch ins Blut abgegeben und durch die Nieren ausgeschieden. Nach Überführung in die proteolytisch aktive Form durch Säurezusatz kann es im Urin nachgewiesen werden. Als Harnferment wird es allgemein als "Uropepsin" oder "Uropepsinogen" bezeichnet. Alle quantitativen Bestimmungsmethoden sind indirekt und beruhen auf der katalytischen Leistung dieses Fermentes.

Wir verwandten für unsere Untersuchungen die "Milchmethode" nach West, Ellis und Scott (1952) und führten bei der vorliegenden Arbeit insgesamt 3 500 Einzelbestimmungen durch. Die uropeptische Aktivität, ausgedrückt in Uropepsin-Einheiten/Stunde, wird unter Zugrundelegung einer von West, Ellis und Scott willkürlich festgelegten Einheit mit Hilfe einer von den gleichen Autoren angegebenen Formel errechnet. In der Mitteilung über diese Methode wird die Formel jedoch nicht diskutiert und nicht auf die Gesetzmäßigkeiten ihrer Entstehung eingegangen. Wir haben es daher für notwendig erachtet, eine mathematische Betrachtung zu dieser Methode durchzuführen. Dabei zeigte sich, daß der Exponent in der Gleichung zur Berechnung der stündlichen Uropepsinogen-Ausscheidung, der mit 1,32 angegeben wird, bei graphischer Darstellung in logarithmischer Koordinatenteilung dem Anstieg einer Geraden entspricht, die der exponentiellen Abhängigkeit der Reaktionszeit (t) von dem zur Bestimmung verwandten Urinvolumen (v) entspricht.

Bei Untersuchung mehrerer Urine konnten wir die Angaben von West, Ellis und Scott bestätigen, daß einem jeden Urin eine bestimmte Gerade zukommt. Die Geraden verschiedener Urine haben den gleichen Anstiegswinkel und sind infolge des unterschiedlichen Gehaltes an Uropepsinogen nur parallel zueinander verschoben.

Zur Berechnung des mittleren Anstiegs untersuchten wir 10 verschiedene Urine und fanden dabei im Gegensatz zu den Angaben von West, Ellis und Scott einen Wert von $1,38 \pm 0,04$, der als Exponent in die Gleichung zur Berechnung der Uropepsinogen-Ausscheidung eingesetzt werden muß und den wir unseren weiteren Berechnungen zugrunde legten.

Da bisher in keiner Veröffentlichung die Streuung der "Milchmethode" erörtert wird, führten wir eine genaue Fehlerberechnung durch. Wir fanden, daß die methodische Fehlerbreite $\pm 20\%$ beträgt, wenn die Reaktionstemperatur exakt auf 37°C konstant gehalten und die Bestimmung mit soviel Urin durchgeführt wird, daß die Ausflockung der Milch (Reaktionszeit) nach ungefähr 100 sec erfolgt. Temperaturänderungen beeinflussen die Schnelligkeit des Reaktionsablaufes (Umwandlung von Kaseinogen in Kasein) sehr wesentlich, so daß bei Temperaturschwankungen des Wasserbades um $\pm 1^{\circ}\text{C}$ nach unseren experimentellen Ergebnissen und Berechnungen die Fehlerbreite auf 30% ansteigt und damit die klinische Verwertbarkeit der Methode sehr eingeschränkt wird.

Bei der Bestimmung der Normalausscheidung, die an 15 Personen beiderlei Geschlechts durchgeführt wurde, ergab sich im Einzelfall eine relativ konstante Tagesausscheidung. In der Mehrzahl der Fälle lagen die Schwankungen innerhalb der methodischen Fehlerbreite, und nur bei wenigen Versuchspersonen traten größere Streuungen auf, für die keine Erklärung gefunden werden konnte. Die wiederholten Angaben in der Literatur, daß die individuellen täglichen Änderungen der Ausscheidung bei einem größeren

Untersuchungsmaterial durchschnittlich bis zu 25 % betragen, scheinen uns nicht berechtigt zu sein, da diese Streuungen noch innerhalb der methodischen Fehlerbreite liegen können. Bei einer durch individuelle Faktoren verursachten Streuung von 25 % müßten die Unterschiede zwischen den gemessenen täglichen Ausscheidungen ± 45 % betragen. Aus unseren Untersuchungen ergibt sich aber nur eine mittlere tägliche Streuung von $\pm 22\%$.

Die mittlere Normalausscheidung bei unseren gesunden Kontrollpersonen beträgt bei Untersuchung von 10 bis 48 Tagesurinproben 3 bis 43 Einheiten/Stunde und entspricht damit den bisher in der Literatur veröffentlichten Zahlen (West, Ellis und Scott (1952); Cubberley, Dagradi, Carne und Stempien (1955); Keller und Pfister (1955)).

Im Harn von drei Patienten mit perniciöser Anämie konnten wir weder im dekompensierten, unbehandelten noch im kompensierten Stadium Uropepsinogen nachweisen. Diese Beobachtung hatte bereits Gottlieb (1924) gemacht und nach ihm bei Verwendung verschiedener Untersuchungsmethoden viele andere Autoren (Farnsworth, Speer und Alt (1946); Podore, Broh-Kahn und Mirsky (1948); Spiro, Reifenstein und Gray (1950); Jannowitz, Levy und Hollander (1950)).

Bei der paroxysmalen nächtlichen Hämoglobinurie fanden wir im Verlaufe eines Jahres bei wiederholten Untersuchungen ebenfalls kein Uropepsinogen. In der Literatur ist bisher bei diesem Krankheitsbild über die Uropepsinogen-Ausscheidung nicht berichtet worden. Es ist bekannt, daß die uropeptische Aktivität bei der perniziösen Anämie und nach totaler Magenresektion erlischt, weitere Krankheitsbilder mit vollständigem Fehlen des Harnpepsinogens sind bisher jedoch unbekannt.

Die fehlende uropeptische Aktivität bei der paroxysmalen nächtlichen Hämoglobinurie kann nur mit einem völligen

gen Verlust der Fermentbildung in der Magenschleimhaut erklärt werden. Die Frage, ob die Fermentbildungsstörung und damit die fehlende Uropepsinogen-Ausscheidung mit der Pathogenese dieser Blutkrankheit, die in einer Störung der Erythrocyten zu suchen ist (Crosby (1953)), in Beziehungen steht, kann nicht sicher beantwortet werden. Wir kennen aber verschiedene Erkrankungen des erythrocytären Systems, die auf Magenerkrankungen zurückgehen, und es wäre auch in diesem Falle denkbar, daß dem völligen Verlust der Pepsinogenbildung in der Magenschleimhaut eine zentrale Bedeutung in der Pathogenese der paroxysmalen nächtlichen Hämoglobinurie zukommt.

Alle von uns untersuchten Kranken mit histaminrefraktärer Anacidität ohne Kombination mit perniziöser Anämie oder paroxysmaler nächtlicher Hämoglobinurie schieden Uropepsinogen aus. Im Vergleich zur Kontrollgruppe lagen die Werte bei der Mehrzahl der Patienten an der unteren Grenze des physiologischen Schwankungsbereiches, nur bei einer Kranken wurde eine sehr hohe Ausscheidung bis zu 100 Einheiten/Stunde beobachtet. Diese Ergebnisse entsprechen den bisher in der Literatur bekannten und dokumentieren die Unabhängigkeit der Bildung von Salzsäure und Pepsinogen in der Magenschleimhaut (Farnsworth, Speer und Alt (1946); Jannowitz und Hollander (1951); Keiderling (1953)). Die niedrige Ausscheidung bei histaminrefraktärer Anacidität, die bei 6 von 7 Fällen beobachtet werden konnte, wird durch das häufige Zusammenreffen von Schleimhautatrophie mit Verminderung der ferment- und säureproduzierenden Zellen und Anacidität erklärt (Cubberley, Dagradi, Carne und Stempien (1955); Stempien, Oritt und Karr (1953)). Die sehr hohe Ausscheidung bei einer Kranken dieser Gruppe weist auf die Unmöglichkeit hin, durch Untersuchung der Säureverhältnisse des Magensaftes nach Coffein- und Alkoholprobetrunk sowie nach stärksten, durch Histamin gesetzten Reizen, Einblicke in die Fermentfunktion der Magenschleimhaut zu

gewinnen. Durch den Uropepsinogentest könnte aber das Produktionsvermögen der Magenschleimhaut an Pepsinogen annähernd beurteilt werden und bei unklaren Magen- oder Verdauungsbeschwerden in manchen Fällen für die Klinik wertvoll sein.

Bei Ulcera, besonders im Bereich des Duodenums, wird allgemein von einer gesteigerten Uropepsinogen-Ausscheidung berichtet (Hirschowitz (1953); Keiderling (1953); Keller und Pfister (1955)), die in einem hohen Prozentsatz über der mittleren Normalausscheidung liegt.

Auch wir fanden bei zwei Kranken mit Ulcera im Duodenum Werte, die mit 60 und 81 Einheiten/Stunde ungefähr um 50 - 100 % die oberste Grenze unserer Normalwerte (43 Einheiten/Stunde) übertrafen. Die Ausscheidung bei einem Fall mit Ulcus ventriculi lag mit 43 Einheiten/Stunde noch im physiologischen Streubereich und entspricht damit den Befunden anderer Autoren (Hirschowitz (1953)).

Wir halten jedoch den Uropepsinogen-Test für ein schlechtes Diagnosticum bei ulcerösen Schleimhautveränderungen, denn auch bei der histaminrefraktären Anacidität ohne nachweisbare entzündliche Symptomatik und röntgenologisch normaler Schleimhaut können sehr hohe Ausscheidungen vorkommen, wie der eine von uns untersuchte Fall lehrt. Auch zeigt das Literaturstudium, daß viele Träger eines Duodenal-Ulcus eine normale und öfter auch eine verminderte uropeptische Aktivität aufweisen können. Hinzu kommt, daß entzündlich ulceröse Schleimhautprozesse klinisch eine so ausgeprägte Symptomatik haben und des Uropepsinogen-Testes zur Stellung der Diagnose nicht bedürfen.

Mit Entfernung eines Teiles der Magenschleimhaut erniedrigt sich verständlicherweise auch die Ausscheidung von Uropepsinogen, wie wir - neben anderen Autoren - bei zwei nach Billroth II operierten Fällen sahen.

Bei akuten und chronischen Lebererkrankungen (Hepatitis, Lebercirrhose) betrug die uropeptische Aktivität bei 7 von uns untersuchten Kranken 1 bis 53 Uropepsin-Einheiten/Stunde und zeigte keine Beziehungen zur Schwere oder zum Verlauf der Erkrankung. Nur bei einer Hepatitis mit pathologisch veränderten Leberfunktionsproben stieg die Uropepsinogen-Ausscheidung im Verlaufe einer 36-tägigen Beobachtung mit Normalisierung der Leberfunktionsproben und des Bilirubinspiegels im Blut von durchschnittlich 6 auf 20 Einheiten/Stunde an. Ein ähnliches Verhalten der Uropepsinogen-Ausscheidung bei Lebererkrankungen beobachteten auch Keller und Pfister (1955). Ob bei schwerem Leberzellschaden die Produktion von Pepsinogen geringer ist oder ob die erkrankte Leber nicht mehr im Stande ist, das Enzym in der üblichen Weise zu eliminieren, ist noch nicht geklärt.

Die Versuche von Gray und Mitarb. (1950, 1951 und 1953), die mit der exogenen Zufuhr von ACTH oder Cortison eine Steigerung der Uropepsinogen-Ausscheidung erzielten, lassen Einblicke in die Steuerungsmechanismen des Pepsinogen-Kreislaufs zu. Die bisher in der Literatur mitgeteilten Ergebnisse über Steigerung der Ausscheidung von Uropepsinogen durch corticotrope Hormone, Steroide der Nebennierenrinde oder durch zahlreiche, verschiedene stress-auslösende Faktoren mit Aktivierung der endogenen Hormonproduktion von Hypophyse und Nebennierenrinde sowie über das Verhalten bei Erkrankungen des Hypophysen-Nebennierenrinden-Systems, sind für Aussagen über den Funktionszustand dieses Systems endokriner Drüsen wenig überzeugend, obwohl von vielen Autoren die Möglichkeit immer wieder betont wird.

Die von uns untersuchten typischen Addison-Kranken hatten sehr niedrige Uropepsinogen-Ausscheidungen, die aber mit 4 Einheiten/Stunde noch innerhalb des physiologischen Streubereiches lagen. Bei einem Fall von klinisch ausgeprägtem Morbus Cushing fanden wir normale Werte, des-

gleichen bei Patienten mit Hirsutismus und Hypogonadismus. Im Gegensatz zu den Befunden von Keiderling (1953) und Keller u. Pfister (1955), die bei adrenogenitalem Syndrom mit erhöhter 17-Keto-Steroid- und Corticoid-Ausscheidung gesteigerte Uropepsinogen-Werte beobachteten, fanden wir bei dieser Erkrankung eine verminderte Ausscheidung (1 bis 2 Einheiten/Stunde).

Deutliche Unterschiede in der Höhe der Uropepsinogen-Ausscheidung bei verschiedenen endokrinen Krankheitsbildern sind wohl infolge des großen physiologischen Schwankungsbereiches nur bei Berechnung der Mittelwerte einer größeren Anzahl von Patienten aus der gleichen Krankheitsgruppe erkennbar. Dabei ergibt sich dann, daß bei einer Überfunktion der Hypophyse oder der Nebennierenrinde die Uropepsinogen-Ausscheidung gesteigert, bei einer Unterfunktion dieser endokrinen Organe vermindert sein kann. Die Diagnose kann jedoch im Einzelfall durch die Bestimmung der Uropepsinogen-Ausscheidung nicht gestellt werden.

Die Stimulierung der Ausscheidung durch exogene Zufuhr von ACTH und Cortison haben wir in mehreren Versuchen nachweisen können, fanden aber zwischen der über mehrere Tage verabfolgten Dosis und der innerhalb von 5 bis 7 Tageneintretenden maximalen Erhöhung keine eindeutigen Beziehungen, die auch die in der Literatur mitgeteilten Ergebnisse nicht erkennen lassen.

Hydrocortison (50 mg), das wiederholt an verschiedenen Tagen injiziert wurde, oder die Implantation von Kalbshypophysen veränderten die uropeptische Aktivität nicht.

Aus unseren Beobachtungen über die Uropepsinogen-Ausscheidung bei gesunden Versuchspersonen, Magen Erkrankungen und Endocrinopathien sowie das Verhalten des Uropepsinogens nach exogener Hormonzufuhr läßt sich folgern, daß die Höhe der Ausscheidung von Uropepsinogen entscheidend vom Produktionsvermögen der Magenschleimhaut an Pepsinogen bestimmt wird. Die große physiolo-

gische Schwankungsbreite bei gesunden Individuen wird wahrscheinlich im wesentlichen auch durch das Unterschiedliche dieses Produktionsvermögens verursacht. Darüberhinaus greifen die Hormone des Hypophysen-Nebennierenrinden-Systems steuernd in die Pepsinogen-Sekretion und damit die Uropepsinogen-Ausscheidung ein. Der Anteil des Magens und der der hormonalen Regulation ist jedoch durch die Bestimmung der Uropepsinogen-Ausscheidung allein quantitativ nicht zu erfassen, und somit gestattet der Uropepsinogen-Test weder eine exakte quantitative Aussage über die Fermentfunktion der Magenschleimhaut noch über den Funktionszustand des Hypophysen-Nebennierenrinden-Systems und verliert dadurch an diagnostischem Wert.

G. Zusammenfassung

1. Es wird über das proteolytische Urinferment "Uropepsinogen" berichtet, das nach Säurezusatz im Harn als "Uropepsin" quantitativ erfaßt werden kann. Seine Bildung in den Mucosazellen des Magens sowie der Übertritt ins Blut und der Transport im Kreislauf werden unter Berücksichtigung der bisher vorliegenden Literatur erörtert und die Höhe der Ausscheidung unter physiologischen und pathologischen Bedingungen diskutiert.
2. Die eigenen Untersuchungen werden mit der "Milchmethode" nach West, Ellis und Scott (1952) durchgeführt, deren Vorteile und Nachteile werden aufgezeigt.
3. Die mathematischen Gesetzmäßigkeiten, die der Berechnung der Uropepsinogen-Ausscheidung nach der "Milchmethode" zugrundeliegen, werden dargestellt und experimentell geprüft. Aus insgesamt 1 200 Einzelbestimmungen an 10 verschiedenen Urinen wird ein Expo-

nent von 1.38 ± 0.04 für die Gleichung zur Berechnung der stündlichen Ausscheidung ermittelt. Dieser Exponent war in der Literatur bisher mit 1.32 angegeben worden.

4. Die erstmalig für die "Milchmethode" durchgeführte Fehlerbetrachtung ergibt eine methodische Fehlerbreite von $\pm 20\%$. Temperaturschwankungen bei der Bestimmung um $\pm 1^\circ \text{C}$ erhöhen die Fehlerbreite auf $\pm 30\%$.
5. Durch Bestimmung der Mittelwerte der stündlichen Uropepsinogen-Ausscheidung aus 10 bis 48 aufeinanderfolgenden 24-Stunden-Urinproben von 15 gesunden Personen wird die Normalausscheidung ermittelt. Sie zeigt eine große Schwankungsbreite von 3 bis 43 Einheiten/Stunde. Die individuellen täglichen Streuungen sind dagegen gering und liegen bei den meisten Personen innerhalb der methodischen Fehlerbreite. Nur gelegentlich wird diese Grenze überschritten. In einem Fall wird durch vermehrte Diurese wiederholt eine Steigerung der Ausscheidung von Uropepsinogen beobachtet.
6. Bei drei Kranken mit perniziöser Anämie sowie einer Kranken mit paroxysmaler nächtlicher Hämoglobinurie kann kein Uropepsinogen nachgewiesen werden.
7. Niedrige Ausscheidungswerte zwischen 2 und 13 Einheiten/Stunde zeigen sechs Patienten mit histaminrefraktärer Anacidität. Bei einem anderen Fall mit der gleichen Erkrankung beträgt die Ausscheidung dagegen 100 Einheiten/Stunde.
8. Bei zwei Kranken mit Ulcera im Duodenum übersteigt die Uropepsinogen-Ausscheidung ungefähr um 50 % bzw. 100 % die oberste Grenze des normalen Schwankungsbereiches, bei einem Ulcus ventriculi ist sie dagegen nicht erhöht, und bei zwei Personen mit Magenresektion nach Billroth II liegt sie an der unteren physiologischen Grenze.

9. Bei Lebererkrankungen (Hepatitis und Lebercirrhose) ist die Uropepsinogen-Ausscheidung uncharakteristisch. Ein geringer Anstieg der Ausscheidung ist bei einer Hepatitis mit Normalisierung der Eiweißlabilitätsproben zu beobachten.
10. Die gemessenen Werte der stündlichen Ausscheidung von Uropepsinogen bei endokrinen Krankheitsbildern (Addison'scher Krankheit, Morbus Cushing, Hirsutismus, adrenogenitalem Syndrom und Hypogonadismus) liegen innerhalb des physiologischen Streubereiches. Sie sind sehr niedrig bei Morbus Addison (4 Einheiten/Stunde) und bei adrenogenitalem Syndrom (1-2 Einheiten/Stunde).
11. Nach exogener Zufuhr von ACTH oder Cortison über mehrere Tage wird eine Steigerung der uropeptischen Aktivität um max. 850 % beobachtet. Keine Änderung der Uropepsinogen-Ausscheidung erfolgt durch Hypophysenimplantation und intraarticuläre Hydrocortison-Injektion (50 mg) im Abstand von mehreren Tagen.
12. Aus den eigenen Untersuchungen unter Berücksichtigung der vorliegenden Literatur kann gefolgert werden, daß die Ausscheidung von Uropepsinogen von komplexen Regulationsmechanismen abhängt, deren Einflüsse im Einzelfall nicht oder nur sehr schwer ermittelt werden können. Eine Beurteilung des Funktionszustandes des Hypophysen-Nebennierenrinden-Systems oder der Magenfermentfunktion durch Bestimmung der Uropepsinogen-Ausscheidung ist infolgedessen nicht mit einer ausreichenden Sicherheit möglich.

Literaturverzeichnis

- Agren, G u. E. Hammersten Enzymologia 4, 49 (1937)
zit. Flaschenträger, B.
- Amon, R. u. E. Chytrék Die Bedeutung der Enzyme in
der klinischen Diagnostik,
Erg.d.Enzymforsch. 8, 91
(1939)
- Anson, M.L. The Estimation of Pepsin,
Trypsin, Papain and Cathep-
sin with Haemoglobin,
J.gen.Physiol. 22, 79 (1938)
- Anson, M.L. u. A.E.
Mirsky The Estimation of Pepsin
with Haemoglobin, J.gen.
Physiol. 16, 59 (1932)
- Balfour, D. Northwestern University,
Chicago, 1942, zit. Bucher,
G.R. (1947)
- Balfour, D.L., F.W.
Freston u. L. Bollman Gastroenterology 10, 880
(1948), zit. Keiderling, W.
- Bendersky, J. Über die Ausscheidung der Ver-
dauungsfermente aus dem Orga-
nismus bei gesunden und kran-
ken Menschen, Arch.f.Path.Anat.
u.Physiol. 121 (1890)
- Bergman, M. A Classification of Proteolytic
Enzymes, Advances Enzymol. 2,
49 (1942)
- Boller, R. Der Magen und seine Krankhei-
ten, Urban Schwarzenberg, Wien-
Insbruck 1954
- Broh-Kahn, R.H., C.J.
Padore u. I.A. Mirsky Uropepsin Excretion by man.
II. Uropepsin Excretion by
healthy men,
J.Clin.invest. 27, 825 (1948)
- Brücke, E. Die verdauende Substanz im Urin.
Sitzungsbericht d.k.akad.wiss.
math.nath.Ges. 43, 618 (1861)
- Bucher, G.R. Uropepsin: A Review of the
Literature and Report of some
experimental Findings, Gastro-
enterology 8, 627 (1947)

- Bucher, G.R. U. A. Anderson The Uropepsin output in cats given Histamine, Coffein in Beeswax, Fed.Proc. 7, 16 (1948)
- Bucher, G.R., M.J. Grossman u.A.C.Ivy A Pepsin Method: The role of Dilution in the determination of peptic activity, Gastroenterology 5, 501 (1945)
- Bucher, G.R. u. A.C. Ivy Disappearance of uropepsin from the urine of gastrektomized cats. Am.J.Physiol. 150, 415 (1947)
- Calar, R.P. Über die physiologische und pathologische Bedeutung der weissen Blutkörperchen. Arch.f.d.ges. Physiol. 148, 257 (1922)
- Crosby, W.H. Paroxysmal nocturnal haemoglobinaemia. Relation of the clinical manifestations to underlying pathogenic mechanism. Blood 8/9, 769 (1953)
- Cubberley, D.A., A.E. Dagrade, H.O.Carne u. S.L. Stempien Uropepsin excretion in gastroduodenal disease, Gastroenterology 28, 80 (1955)
- D'Ans u. E.Lax Taschenbuch für Chemiker und Physiker, Springer, Berlin-Göttingen-Heidelberg 1949, 1858, 2.Aufl.
- Delhougne, F. Untersuchungen über die Speichelsekretion. Dtsch.Arch.klin.Med. 154, 305 (1927)
- Ellinger, A. u. H. Scholz Das peptische Ferment des Harns und seine diagnostische Bedeutung bei Erkrankung des Magens. Dtsch.Arch.klin.Med. 99, 221 (1910)
- Falk, F. u. S.Kolieb Über Fermente im menschlichen Harn. Ztschr.f.klin.Med. 68, 156 (1909)
- Farnsworth, E.B., E. Speer u. H.L.Alt The quantitative Determination of a pepsinlike substance in the urine of normal individuals and of patients with pernicious anemia. J.lab.clin. Med. 31, 1025 (1946)
- Flaschenträger, B. Physiologische Chemie, Bd.I: Die Stoffe. Springer, Berlin-Göttingen-Heidelberg 1951
- Folin, A.u. V. Ciocalteu On tyrosine and tryptophane determinations in proteins. J.Biol.Chem. 73, 627 (1927)

- Freudenberg, E. Die Aktivitätskurve des Magensaft-Kathepsins. Ann. Paediat. 1941, 124
- Freudenberg, E. u. S. Buchs Über die zweite Protease des Magensaftes, das Kathepsin; Schw.med. Wschr. 1940, 249
- Frouin, A. Sur l'origine et le lieu de resorption de la pepsine urinaire; Compt.Rend. Soc.Biol. 56 (1904)
- Fuld, E. u. K.Hirayama Die Ausscheidung der Magenfermente (Lab und Pepsin) durch den Urin. Ztschr.Exp.Path.u.Therap. 10, (1912)
- Gehrig, F. Über Fermente im Harn. Arch.f.d.ges. Physiol.38, 35 (1886)
- Geyer, G. u. E.Keibl Die Pepsinogen-Ausscheidung im Harn und ihre tagesrhythmischen Schwankungen. Wien.med.Wschr. 1953, 748
- Glaessner, K. Beitr.z.chem.Physiol. u. Path. 1, 1 (1947) zit. Bucher, G.R. (1947)
- Gottlieb, E. Untersuchungen über die Propepsinmenge im Blut und Harn. Skand.Arch. Physiol. 46, 1 (1924)
- Gottlieb, E. Sur la teneur normale du sang et de l'urine en pepsinogène, Compt. Rend. Soc.Biol. 90 (1924)
- Gray, S.J., J.A. Benson u. R.W. Reifenstein Effect of ACTH upon gastric secretion. Proc.Soc.Exper.Biol.Med. 78, 338 (1951)
- Gray, S.J., J.A. Benson u. R.W. Reifenstein Chronic stress and peptic ulcer. J.A.M.A. 147, 1529 (1951)
- Gray, S.J., J.A. Benson, H.M.Spiro u. R.W.Reifenstein Effects of ACTH and Cortison upon the stomach: its significance in the normal and in the peptic Ulcer. Gastroenterology 19, 658 (1951)
- Gray, S.J., C.Ramsey, R.W.Reifenstein u. J.A.Benson The significance of hormonal Factors in the pathogenesis of peptic Ulcer. Gastroenterology 25, 156 (1953)
- Gray, S.J., C.Ramsey, u. R.W.Reifenstein Clinical use of the urinary uropepsin determination in medicine and surgery. New Engl.J.med.251, 835 (1954)
- Gray, S.J., H.M.Spiro u. R.W.Reifenstein ACTH and gastrointestinal enzymes. Bull. of the New Engl.Med.Centr. 1950, 169. Proc.of the first Clin. ACTH Conf., Philadelphia 1950, 177

- Grossman, M.I., H. Greengard u. A.C. Ivy On mechanism of adaptation of pancreatic enzymes to dietary composition. Am.J.Physiol. 141, 38 (1944)
- Grützner, P. Über Fermente im Harn. Münch. med.Wschr. 1887, 946
- Hamburger, W. J.Exper.Med. 14 (1912). zit. Bucher, G.R. (1947)
- Heidenhain zit.Boller, R.
- Helmer, O.M., P.J. Fouts u. L.G.Zerfas Gastrointestinal studies. I. Gastric-Jeuce in pernicious anemia. J. Clin.Invest. 11, (1932)
- Hirschowitz, B.I. Urinary excretion of pepsinogen in gastroduodenal ulceration. Lancet 10, 66 (1953)
- Hoffmann, H. Über das Schicksal einiger Fermente im Organismus. Arch.f.d.ges.Physio. 41, 148 (1887)
- Jannowitz, H.D. u. F. Hollander Relation of urinary pepsinogen excretion to gastric secretory activity in man. Fed. Proc. 9, 67 (1950) J.of Appl. Physiol. 4, 53 (1951)
- Jannowitz, H.D., M.H. Levy u. F.Hollander The diagnostic value of urinary pepsinogen excretion in diseases of the upper gastrointestinal tract. Bull.New York akad.Med. 26, 281 (1950), Am.J.of. Clin. Sc. 220, 679 (1950)
- Kammer, M.E., A. Peranio u. M.Brüger The proteolytic activity of thyroid and other tissue of the dog. Endocrinology 46, 359 (1950)
- Keiderling, W. Die Ausscheidung des Harnpepsinogens und ihre Bedeutung beim Krankheitsgeschehen. Habilitationsschrift, Freiburg 1953
- Keller, N. u. H. Pfister Die uropepsin-Ausscheidung bei inneren Krankheiten. Ztschr.f.d.ges. Inn.Med. 10, 735 (1955)
- Kleinmann, H. u. G.Schaar Untersuchungen über tierische Gewebsproteasen. IX. Über proteolytische Fermente im Serum verschiedener Tierarten. Biochem.Ztschr. 252, 145 (1932)

- Langley, J.M. On the destruction of ferments in the alimentary canal. J.Physiol. London 3, 246 (1882)
- Leo, H. Über das Schicksal des Pepsins u. Trypsins im Organismus. Arch.f.d. ges.Physiol. 37, 223 (1885)
- Leviv, E., B.Krisner u.W.L.Palmer Twelve-hour nocturnal gastric secretion in uncomplicated duodenal ulcer patients before and after healing. Proc.Soc.Exper.Biol.Med. 69† (1948)
- Liebmann. P. Eine neue Methode Minischer Pepsinbestimmung. Med.Klin. 1909, 1784
- Linderstrøm-Lang, K. u. H.Holter Enzymatische Histochemie. Erg.Enzymforsch. 2, 309 (1934)
- Loeper, L. u. R.Debray Variations physiologiques de la pepsinémie. Compt. Rend.Coc.Biol. 86, 1172 (1922)
- Mathes, M. Über die Herkunft der autolytischen Fermente. Arch.f.exper.Path.u.Pahrm. 49† 442 (1904)
- Mirsky, I.A., Block, S., Uropepsin excretion by man. S.Osher u. R.H.Broh-Kahn I. The source, properties and assay of uropepsin. J.Clin.Invest. 27, 818 (1948)
- Mirsky, I.A., P. Futterman, R.H. Broh-Kahn. u.S.M.Kaplan Plasma "Pepsinogen" activity as an index of gastric secretion in various clinical states. J.Lab.Clin.Med. 36 967 (1950)
- Mirsky, I.A., P. Futterman, S.Kaplan u.R.H.Broh-Kahn Blood plasma pepsinogen. I. The source, properties, and assay of the proteolytic activity of plasma at acid reactions. J.Lab.Clin.Med. 40, 17 (1952)
- Mirsky, I.A., P.Futterman u. S. Kaplan Blood Plasma pepsinogen. II. The activity of the plasma from "normal" subjects, patients with duodenal ulcer and patients with pernicious anemia. J.Lab.Clin.Med. 40, 188 (1952)
- Northrop, J.H. Crystalline Pepsin. I. Isolation and Rest of purity. J.Gen.Physiol. 13, 739 (1930). II. General properties and experimental methods. J.Gen. Physiol. 13, 767 (1930)
- Norhtrop, J.H., M. K nitz, u.R.M.Herriot Crystalline enzymes. Columbia University Press. N.Y. 1948, Ed. 2

- Oppenheimer, C. Die Fermente und ihre Wirkungen, Leipzig 1903 (2. Aufl.)
- Osterberg, A.S., F.R. Studies of gastric pepsin. I. Method of measurement and factors which influence it. J.Clin. Invest. 12 (1933)
- Peczenik, O. Vergleichende Untersuchungen über u. M. Kawahara Harnproteasen. über den Einfluß der Nahrung auf die Ausscheidung des Pepsinogens im Harn normaler Tiere und die pepsinhemmende Wirkung ihrer Sera. Ferment Forsch. 9, 97 (1926)
- Pincus, G., L.P. Diurnal Thymhm in excretion of neutral Romanoff u. J. Carlos reducing lipids by man and its relation to 17-Ketosteroid rhythm. J.Clin. Invest. 8, 221 (1948)
- Podore, C.J., R.H. Broh- Uropepsin excretion by man. III. Uro- Kahn u. I.A. Mirkky pepsin excretion by patients with peptic ulcer and other lesions of the stomach. J.Clin. Invest. 27, 834 (1948)
- Porter, R.W., R.L. Neurohumoral influence on gastric Longmire u. J.D. French hydrochloric acid secretion. Fed. Proc. 1, 110 (1953)
- Rothschild, J.A. Das Harnpepsin bei Achylia gastrica, Arch.f. Verd. Krh. 47, 232 (1930)
- Saegesser, M. Hypophysenvorderlappen und Gastropepsinogen sowie Uropepsinausscheidung. Schw. med. Wschr. 1954, 1438
- Sahli, W. Arch.f.d.ges. Physiol. 36, 209 (1885) zit. Gottlieb, E. (1924)
- Saxl, P. Über das Vorkommen und den Nachweis von Pepsin im Blutserum, Wien.med. Wschr. 1915, 458
- Schwann, Th Arch.anat.physiol.wiss.Med. 90 (1836), zit. Flaschenträger, B.
- Selye, H. "Stress" (The physiology and pathology of exposure to systemic stress). Acta Inc. Montral 1950
- Sørensen, S.P.L. Biochem.Ztschr. 21, 131 (1909) zit. Flaschenträger, B.
- Spiro, H.M., R.W. The effect of adrenocorticotrophic Reifenstein u. S.J. Gray hormone upon uropepsin excretion. J.Lab.Clin.Med. 35, 899 (1950)

- Stadelmann, E. Über Fermente im normalen Harn
Ztschr. f. Biol. n.F. 1887, 226
- Stempien. S.J., J.E. O Endoscopic aspects of the gastric
Critt u. N.W. Karr mucosa in relation to its function.
I. In the Gastritides. Gastroentero-
logy 23, 45 (1953)
- Van Zant, F.R., W.C. The normal range of gastric acidity
Alvarez, G.B. Eusterman, from youth to old age: an analysis of
H.L. Bunn u. J. Berkson 3746 records.
Arch. Int. Med. 49, 345 (1932)
- Voigt, K. Biochem. Ztschr. 1923, 142, zit. Bucher
G.R. (1947)
- Vorländer, K.O., Die Uropepsinausscheidung bei akuten
F. Böhm u. S. Haastert infektiösen Erkrankungen und ihre Be-
ziehungen zur Aktivität des Hypo-
physen-Nebennierenrindensystems.
Klin. Wschr. 1954, 734
- West, F.M., F.W. Ellis A simplified Method for determination
u. B.L. Scott the excretion rate of uropepsin.
J. Lab. Clin. Med. 39, 139 (1952)
- Westphal, O., O. Über Uropepsin. I. Mitteilung: Die
Lüderitz u. W. Keider- Abhängigkeit der Uropepsin-Ausscheidung
ling von der Aktivität des Hypophysen-Neben-
nierenrinden-Systems. Ztschr. f. Natur-
forsch. 1951, 309
- Wohlgemuth zit. Fuld, E. u. K. Hirayama,
Ztschr. f. exp. Path. u. Therap. 10, 248
(1912)

Lebenslauf

Am 20. 4. 1927 wurde ich als Sohn des Lehrers Wilhelm Ditschuneit in Raudensee, Kr. Angerburg/Ostpr. geboren.

Nach Besuch der Friedrichsschule, Oberschule für Jungen, in Gumbinnen erhielt ich bei meiner Einberufung zur Wehrmacht 1944 den Reifevermerk und durch Besuch eines Übergangskursus am Domgymnasium Verden/Aller nach Rückkehr aus Kriegsgefangenschaft 1946 das Reifezeugnis. Im April 1948 begann ich mein Studium an der Johann Wolfgang Goethe - Universität Frankfurt/M. und legte hier 1950 das Physikum und 1954 die ärztliche Prüfung ab.

